



**DEPARTAMENTO DE
MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA Y MICROBIOLOGÍA**

**USO DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA LA DEMENCIA
ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE DEMENCIA Y CALIDAD
DEL REGISTRO DEL DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA**

TESIS DOCTORAL

MARÍA DEL CANTO DE HOYOS ALONSO

MADRID 2016

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA Y
MICROBIOLOGÍA

**USO DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA LA DEMENCIA.
ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE DEMENCIA Y CALIDAD
DEL REGISTRO DEL DIAGNÓSTICO EN ATENCIÓN PRIMARIA**

TESIS DOCTORAL

MARÍA DEL CANTO DE HOYOS ALONSO

DIRECTORES:

DR. ÁNGEL OTERO PUIME Y DRA M^a VICTORIA CASTELL ALCALÁ

MADRID 2016



FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA Y MICROBIOLOGÍA
C/ Arzobispo Morcillo 4 28029 Madrid

ÁNGEL ANTONIO OTERO PUIME, PROFESOR TITULAR DE MEDICINA
PREVENTIVA Y SALUD PÚBLICA Y MARÍA VICTORIA CASTELL ALCALÁ,
PROFESORA ASOCIADA DE LA UAM,

INFORMAN que D^a M^a del Canto De Hoyos Alonso ha realizado bajo nuestra co-dirección la Memoria de Investigación titulada “**Uso de fármacos específicos para la Demencia. Estimación de la prevalencia de demencia y calidad del registro del diagnóstico en Atención Primaria**”, para optar al Título de Doctora en Medicina y Cirugía.

Y para que conste y a los efectos oportunos, lo firmamos en Madrid a 8 de Enero de dos mil dieciséis.

Fdo.: Ángel Otero Puime



Fdo.: M^a Victoria Castell Alcalá

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Ángel Ótero Puime y M^a Victoria Castell Alcalá, por la confianza puesta en mi para la realización de la tesis y por la supervisión del trabajo.

A Juan José de la Cruz Troca y a Rocío Queipo, estadísticos de la Universidad Autónoma de Madrid, por su desinteresada ayuda técnica, y a Milagros Santos, secretaria del departamento de Medicina Preventiva y Salud pública, por su amable y permanente disponibilidad.

A la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, del Servicio Madrileño de Salud, por la cesión de los datos de consumo de fármacos en la Comunidad de Madrid para investigación; a la Dra Carmen Marina Meseguer Barros, farmacéutica del Área de sistemas de información farmacéutica, por su ayuda en la extracción de datos, su consejo con los términos farmacológicos y su entusiasmo ante el trabajo.

Al equipo de BIFAP por permitir el acceso a la base de datos para investigación en Atención Primaria. A Julio Bonis y Verónica Bryant, coordinadores de BIFAP con los centros de salud, por su inestimable apoyo técnico.

A los co-autores de los artículos por sus aportaciones. A Ester Tapias, compañera de muchos trabajos y aficiones, que contribuyó con la idea del proyecto, le agradezco su generosidad al permitirme desarrollarlo para la tesis y, sobre todo, sus continuos ánimos para seguir adelante y su convicción en mis posibilidades.

A mi familia, por trasmitirme su capacidad de trabajo y eterna curiosidad por aprender, que no cede con los años. En especial a mi marido, que siempre ha respetado mi inquietud por el trabajo. Admiro en todos ellos su entereza y capacidad para reconocer lo que realmente importa.

Por último, querría reiterar de nuevo mi más sincera gratitud a Ángel Otero por impulsarme a iniciar la tesis, y perseverar en que no abandonase cuando otras actividades me han alejado del proyecto. Ha sido un tutor comprensivo con mis ritmos de trabajo y una gran fuente de conocimiento, además de representar para mí un gran orgullo y honor trabajar con él.

"It always seems impossible until it's done"

Nelson Mandela

INDICE

ÍNDICE TEMÁTICO

1. INTRODUCCIÓN	17
1.1. Concepto, causas y síntomas de la demencia.....	18
1.2. Repercusiones socio-sanitarias de la demencia.....	23
1.3. Fármacos específicos para la demencia.....	28
1.4. Epidemiología de la demencia.....	32
1.5. Diagnóstico y registro de demencia en atención primaria.....	36
1.6. Estudios farmacoepidemiológicos y bases de datos	38
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	41
2.1. Hipótesis.....	42
2.2. Objetivos.....	43
3. METODOLOGÍA GENERAL	45
3.1. Tipo y periodo de estudio	46
3.2. Ámbito y población de estudio.....	46
3.3. Fuentes de datos	46
3.3.1. Sistema de Análisis y Prospección de la prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid (Farm@drid).....	46
3.3.2. Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) .	47
3.4. Variables.....	47
3.5. Método de medida y análisis.....	48
3.5.1. Cálculo de la dosis diaria definida (DDD)	48
3.5.2. Cálculo de la dosis por habitante y día (DHD)	49
3.5.3. Análisis del diagnóstico de demencia registrado en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria.....	50
3.5.4. Cálculo de las prescripciones de fármacos específicos para la demencia, anticolinesterásicos y memantina en Atención Primaria	51
3.5.5. Estimación de la prevalencia de demencia a través del consumo de fármacos.....	52

3.5.6. Análisis de los diagnósticos asociados a la prescripción del tratamiento específico para la demencia	53
3.6. Ética y confidencialidad.....	54
3.7. Programas estadísticos.....	54
4. Evolución del consumo de fármacos específicos para la demencia en la comunidad autónoma de Madrid durante el periodo 2002-2012.....	55
4.1. Introducción	56
4.2. Pacientes y métodos.....	57
4.3. Resultados	59
4.3.1. Evolución del consumo de anticolinesterásicos y memantina	59
4.3.2. Evolución del coste de fármacos específicos para la demencia	61
4.3.3. Perfil de consumo de fármacos por grupos de edad y sexo	63
4.4. Discusión.....	67
5. Prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su evolución temporal: un estudio descriptivo con la base de datos de atención primaria BIFAP	73
5.1. Introducción	74
5.2. Pacientes y métodos.....	75
5.3. Resultados.....	77
5.3.1. Prevalencia del diagnóstico con demencia en las historias clínicas.....	77
5.3.2. Tratamiento con anticolinesterásicos y memantina en población general.....	80
5.3.3. Tratamiento con anticolinesterásicos y memantina en pacientes con demencia.....	82
5.4. Discusión.....	87
6. Estimación de la prevalencia de demencia a partir del análisis de datos sobre uso de fármacos. La situación en la Comunidad de Madrid (España).....	92
6.1. Introducción	93

6.2. Pacientes y métodos.....	95
6.3. Resultados	98
6.3.1. Comparación de datos de consumo de anticolinesterásicos (ICE) y memantina en las dos bases de datos estudiadas	98
6.3.2. Estimación de prevalencia de demencia en la Comunidad de Madrid a partir de extrapolación de datos de la base BIFAP	101
6.4. Discusión.....	103
7. Calidad del registro del diagnóstico de demencia en atención primaria. La situación en España en el periodo 2002- 2011.....	108
7.1. Introducción	109
7.2. Pacientes y métodos.....	110
7.3. Resultados	112
7.3.1. Descripción de la población en tratamiento con anticolinesterásicos y memantina.....	112
7.3.2. Códigos diagnósticos asociados a la prescripción	115
7.4. Discusión.....	121
8. CONCLUSIONES.....	125
9. RESUMEN.....	128
10. BIBLIOGRAFÍA.....	131
11. ANEXO 1. Publicaciones correspondientes a los trabajos 1 a 4.....	144

LISTADOS DE TABLAS, FIGURAS Y SIGLAS

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1.1. Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo mayor

Tabla 1.2. Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo menor

Tabla 1.3. Tratamiento específico de la demencia

Tabla 1.4. Criterios de retirada de anticolinesterásicos y memantina

Tabla 1.5. Incidencia de demencia y de enfermedad de Alzheimer

Tabla 1.6. Factores de riesgo modificables en la demencia

Tabla 4.1. Evolución del consumo de anticolinesterásicos y memantina en la Comunidad de Madrid de 2002 a 2012, en dosis diarias definidas (DDD)

Tabla 4.2. Estimación del coste de fármacos específicos para la demencia en 2011 y 2012 en la Comunidad de Madrid, según utilización o no de fármacos genéricos

Tabla 4.3. Distribución del consumo de anticolinesterásicos y memantina en la Comunidad de Madrid en 2012 por grupos de edad.

Tabla 4.4. Distribución del consumo de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad de Madrid en 2012 por grupos de edad y sexo

Tabla 5.1 . Evolución de la prevalencia de demencia de 2002 a 2011 en la base de datos BIFAP según sexo, para ≥ 65 años

Tabla 5.2. Prevalencia de demencia registrada en la base de datos BIFAP para ≥ 65 años, en el año 2011 según grupo de edad y sexo

Tabla 5.3. Tendencia del uso de fármacos para la demencia en población ≥ 65 años en la base de datos BIFAP , según sexo

Tabla 5.4. Tendencia del tratamiento con fármacos para la demencia en los ≥ 65 años con demencia, según sexo, en la base de datos BIFAP

Tabla 5.5. Uso de fármacos para la demencia según sexo, en ≥ 65 años con demencia en la base de datos BIFAP en el año 2011

Tabla 5.6. Perfil de uso de anticolinesterásicos y memantina por grupos de edad y sexo en pacientes en ≥ 65 años con demencia, en la base de datos BIFAP para el año 2011

- Tabla 5.7. Distribución de la prescripción de anticolinesterásicos por grupos de edad y sexo en ≥ 65 años con demencia, en la base de datos BIFAP, para el año 2011
- Tabla 6.1. Prevalencia de demencia en ≥ 70 años, global y ajustada por sexo. Reanálisis de estudios poblacionales realizados en España en el periodo 1990-2008.
- Tabla 6.2. Utilización de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad autónoma de Madrid (CAM) y en la base de datos BIFAP en 2011
- Tabla 6.3. Uso de fármacos específicos para la demencia en población general y en pacientes con diagnóstico de demencia en BIFAP en 2011
- Tabla 6.4. Mayores de 65 años con demencia en la Comunidad Autónoma de Madrid en 2011. Estimación basada en el uso de fármacos específicos para la demencia
- Tabla 6.5. Comparación del consumo de fármacos para la demencia en las Comunidades autónomas de Castilla la Mancha y Madrid
- Tabla 7.1. Distribución por edad, sexo y año de los pacientes con primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina en el periodo 2002 – 2011 en la base BIFAP
- Tabla 7.2. Prevalencia de las categorías diagnósticas utilizadas en la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina en el periodo 2002 – 2011, en la base BIFAP, por grupo de edad y sexo
- Tabla 7.3. Distribución de los problemas sociales asociados a la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2011
- Tabla 7.4. Categorías diagnósticas asociadas a la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina en la base BIFAP, al inicio y final del periodo 2002-2011.
- Tabla 7.5. Análisis multivariante de los factores relacionados con la evolución de las categorías diagnósticas asociadas a la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina en la base BIFAP, de 2002 a 2011

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1.1. Modelo hipotético de la evolución de la enfermedad de Alzheimer

Figura 1.2. Evolución de la mortalidad por demencia y enfermedad de Alzheimer según sexo, en la Comunidad de Madrid, de 1975 a 2011

Figura 1.3. Componente del coste anual en la demencia desde una perspectiva social

Figura 1.4. Prevalencia de demencia para Europa occidental, según sexo y grupo de edad

Figura 1.5. Estimación del número de personas con demencia en el mundo

Figura 4.1. Evolución del consumo de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad de Madrid de 2002 a 2012, en dosis diarias definidas (DDD)

Figura 4.2. Estimación de la evolución del coste de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2012 en la Comunidad de Madrid

Figura 4.3. Estimación de la evolución del coste de fármacos específicos para la demencia de 2002 a 2012 en la Comunidad de Madrid, por principios activos

Figura 4.4. Distribución del consumo de anticolinesterásicos y memantina en la Comunidad de Madrid en 2012 por grupos de edad y sexo en dosis por habitante y día

Figura 4.5. Consumo de fármacos específicos para la demencia en mayores de 60 años en la Comunidad de Madrid en 2012. Distribución de principios activos según grupos de edad en dosis por habitante y día.

Figura 4.6. Consumo de fármacos específicos para la demencia en mayores de 65 años en la Comunidad de Madrid en 2012. Distribución según sexo en dosis por habitante y día.

Figura 4.7. Consumo de fármacos específicos para la demencia en mayores de 65 años en la Comunidad de Madrid en 2012. Distribución según edad y sexo en dosis por habitante y día

Figura 5.1. Evolución de la prevalencia de demencia de 2002 a 2011 para ≥ 65 años, según sexo, en la base de datos BIFAP

Figura 5.2. Prevalencia de demencia en ≥ 65 años según grupo de edad y sexo en la base de datos BIFAP, para el año 2011

Figura 5.3. Tendencia del uso de fármacos para la demencia en población ≥ 65 años en la base de datos BIFAP

Figura 5.4. Tendencia del uso de fármacos para la demencia en ≥ 65 años según sexo en la base de datos BIFAP

Figura 5.5. Tendencia del tratamiento con fármacos para la demencia en ≥ 65 años con demencia en la base de datos BIFAP

Figura 5.6. Tendencia del tratamiento con fármacos para la demencia en ≥ 65 años con demencia, según sexo en la base de datos BIFAP

Figura 5.7. Uso de fármacos para la demencia en pacientes ≥ 65 años con demencia registrada en el año 2011, en la base de datos BIFAP

Figura 5.8. Uso de anticolinesterásicos y memantina en pacientes ≥ 65 años con demencia en 2011, por grupos de edad y sexo en la base de datos BIFAP

Figura 5.9. Distribución de la prescripción de anticolinesterásicos en pacientes ≥ 65 años con demencia en 2011, por grupos de edad y sexo en la base de datos BIFAP

Figura 6.1. Utilización de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad autónoma de Madrid y en la base de datos BIFAP en 2011, según sexo

Figura 6.2. Utilización de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad autónoma de Madrid y en la base de datos BIFAP en 2011, según grupos de edad

Figura 7.1. Distribución por sexo de los pacientes con primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2011 en la base BIFAP

Figura 7.2. Distribución por grupo de edad de los pacientes con primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2011 en la base BIFAP

Figura 7.3. Distribución de los códigos diagnósticos asociados al tratamiento con anticolinesterásicos y memantina, en el periodo 2002 – 2011 en la base BIFAP

Figura 7.4. Edad media y sexo asociados a cada grupo de códigos diagnósticos utilizados en la primera prescripción de fármacos antidemencia, en el periodo 2002 – 2011 en la base BIFAP

Figura 7.5. Tendencia 2002-2011 en el uso de las categorías diagnósticas asociadas a la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina

Figura 7.6. Evolución de los códigos de conveniencia durante el periodo de estudio (202-2011) según grupo de edad y sexo

LISTADO DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AP: Atención Primaria
- APA: Asociación Americana de Psiquiatría
- ATC: Anatomical, Therapeutic Chemical classification system
- AVD: Años vividos con discapacidad
- BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria
- CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades
- CIAP: Clasificación internacional de la atención primaria
- CAM: Comunidad autónoma de Madrid
- DDD: Dosis diaria definida
- DHD: Dosis por habitante y día
- DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- EA: Enfermedad de Alzheimer
- GpC: Guías de práctica clínica
- HCE: Historia clínica electrónica
- ICE: Inhibidores de la colinesterasa (anticolinesterásicos)
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- ISFAS: Instituto Social de las Fuerzas Armadas
- MUFACE: Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado
- MUGEJU: Mutualidad General Judicial
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- SPCD: Síntomas psicológicos y conductuales de la demencia
- TSI: Tarjeta sanitaria individual
- RDL: Real Decreto Ley

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO, CAUSAS Y SÍNTOMAS DE LA DEMENCIA

La demencia es un síndrome debido a una enfermedad cerebral, caracterizado por déficits de funciones superiores (memoria, lenguaje, razonamiento, ..) lo suficientemente intensos como para reducir de forma significativa la autonomía funcional del paciente; el deterioro intelectual debe representar una pérdida respecto a su nivel cognitivo previo y no explicarse por disminución del nivel de conciencia ni otras enfermedades mentales. Habitualmente son cuadros progresivos e irreversibles, no siendo esto una condición necesaria ya que en algunas situaciones los síntomas pueden estacionarse.

Los criterios más utilizados para definir la demencia son los propuestos en la clasificación de enfermedades mentales de la Asociación Americana de Psiquiatría (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders o DSM) que, en su última actualización de 2013 (DSM-5) (APA_DSM-5) , sustituye el término de demencia por Trastorno neurocognitivo mayor (tabla 1.1).

En personas con déficits cognitivos aislados o leves, clínicamente detectables, pero con leve interferencia en las actividades habituales, de modo que no llegan a cumplir criterios de demencia, se habla de Deterioro Cognitivo Ligero (Petersen RC, 1999) o Alteración Cognitiva Leve (Olazarán J, 2011), entidad frecuente de límites nosológicos imprecisos, pero que es importante detectar para realizar un seguimiento del paciente, ya que un porcentaje importante de estos casos terminarán evolucionando hacia demencia. En el DSM-5, estos términos están sustituidos por el de Trastorno neurocognitivo menor (tabla 1.2).

Tabla 1.1. Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo mayor

<p>A. Evidencia de un declive cognitivo sustancial desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de los siguientes dominios cognitivos:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Atención compleja (atención, velocidad del pensamiento) b. Habilidades ejecutivas (planificación, toma de decisiones, corrección de los errores, flexibilidad, modificación de hábitos) c. Aprendizaje y memoria (reciente e inmediata) d. Lenguaje (expresivo y comprensivo) e. Habilidad perceptual y visuoconstructiva (construcción, percepción visual) f. Cognición social (regulación del comportamiento y de las emociones) <ul style="list-style-type: none"> 1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive sustancial en las funciones cognitivas 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los tests del rango de dos o más desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente <p>B. Los déficits cognitivos son suficientes para interferir con la independencia (p. ej., requieren asistencia para las actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o dinero)</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional</p> <p>D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)</p>

Tabla 1.2. Criterios diagnósticos propuestos en el DSM-5 para trastorno neurocognitivo menor

<p>A. Evidencia de un declive cognitivo modesto desde un nivel previo de mayor desempeño en uno o más de uno de los dominios cognitivos de la tabla 1.1</p> <ul style="list-style-type: none"> 1. Preocupación del individuo, de un tercero informado o del facultativo con respecto a un declive modesto en las funciones cognitivas 2. Declive en el desempeño neuropsicológico, implicando un desempeño en los tests del rango de una a dos desviaciones estándares por debajo de lo esperado en la evaluación neuropsicológica reglada o ante una evaluación clínica equivalente <p>B. Los déficits cognitivos son insuficientes para interferir con la independencia (p. ej., actividades instrumentales de la vida diaria, tareas complejas como manejo de medicación o de dinero), pudiendo ser preciso esforzarse más, utilizar estrategias compensatorias o hacer una acomodación para mantener la independencia</p> <p>C. Los déficits cognitivos no ocurren exclusivamente en el contexto de un síndrome confusional</p> <p>D. Los déficits cognitivos no son atribuibles de forma primaria a la presencia de otros trastornos mentales (p. ej., trastorno depresivo mayor, esquizofrenia)</p>

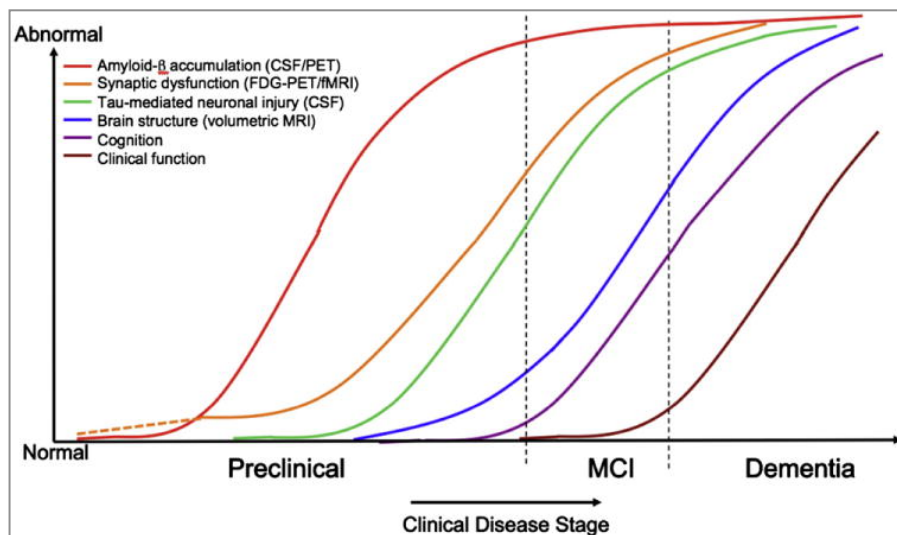
En ambos casos, deterioro cognitivo mayor o menor, el diagnóstico puede realizarse mediante entrevista clínica realizada al paciente y a algún familiar o conocido próximo, con el apoyo de test o escalas de valoración mental y funcional; para el diagnóstico sindrómico no son necesarias exploraciones complementarias sofisticadas y, por tanto, podría realizarse en Atención primaria si se cumplen las condiciones de entrenamiento y capacitación suficientes.

La demencia puede ser producida por múltiples causas. La mayoría de las veces es debida a enfermedades degenerativas (demencias primarias), pero puede ser secundaria a procesos de tipo vascular, tumoral, infeccioso, metabólico, carencial, traumático, farmacológico, etc.

La enfermedad de Alzheimer (EA) es el prototipo de demencia degenerativa primaria, con afectación predominante de la memoria episódica, de inicio insidioso y evolución progresiva; los enfermos tienen una supervivencia media de 4-8 años que puede alargarse a veces hasta 20 años (Alzheimer's Association 2014). La enfermedad pasa durante años por una etapa previa con presencia de deterioro cognitivo sin criterios de demencia (figura 1.1), en el que ya podría diagnosticarse la enfermedad mediante biomarcadores que detectan la pérdida funcional y estructural de las neuronas (atrofia del lóbulo temporal medial en resonancia magnética cerebral (RM), alteración de biomarcadores en líquido cefalorraquídeo, alteración de pruebas de neuroimagen en tomografía por emisión de positrones (PET) o mutación autosómica dominante en un familiar de primer grado) (López-Alvarez, J). Para algunos autores (Dubois B, 2007), en esta etapa debe hablarse de enfermedad de Alzheimer prodrómica, reservando el término de “deterioro cognitivo ligero” para aquellos pacientes en el que el déficit no pueda atribuirse a enfermedad de Alzheimer. No obstante, estos biomarcadores solo son accesibles en el campo de la investigación y en algunos servicios especializados, por lo que el término sigue

utilizándose, y es útil en el ámbito de la Atención Primaria para deterioro cognitivo con o sin sospecha de evolución a enfermedad de Alzheimer.

Figura 1.1. Modelo hipotético de la evolución de la enfermedad de Alzheimer



Tomado de (Sperling RA, 2011)

MCI: Mild cognitive impairment (deterioro cognitivo ligero o alteración cognitiva leve)

Otras demencias degenerativas primarias son la demencia con cuerpos de Lewy, la demencia asociada a la enfermedad de Parkinson y la degeneración frontotemporal.

Las demencias vasculares son las demencias secundarias más frecuentes. Pueden ser debidas a hemorragias, hipoxia o isquemia con afectación de vaso grueso (lesión cortical) o de pequeño vaso (lesión subcortical). En estos enfermos, con pruebas de imagen indicativas de enfermedad cerebrovascular, los síntomas pueden aparecer de forma brusca y escalonada tras los eventos vasculares y pueden presentarse síntomas neurológicos focales relacionados con la localización de la lesión.

Algunas demencias secundarias son potencialmente reversibles (hematoma subdural, tumores, hidrocefalia, alteraciones metabólicas o carenciales, fármacos) pero suponen menos del 1% del total de las demencias en población general. También son infrecuentes las demencias debidas a una anomalía genética y las

transmitidas de forma hereditaria como la enfermedad de Huntington o la enfermedad de Alzheimer de inicio precoz (antes de los 65 años).

Es frecuente que coexistan varios mecanismos etiológicos, como demencias degenerativas primarias asociadas a enfermedad vascular cerebral, con un probable efecto fisiopatológico sinérgico (demencias mixtas).

En la demencia se presentan tres grupos de síntomas: déficits cognitivos (de atención, memoria y aprendizaje, lenguaje, habilidad visuoespacial, capacidades ejecutivas y cognición social), pérdida de la capacidad funcional (con dificultades para actividades complejas, instrumentales y básicas) y síntomas psicológicos y conductuales (SPCD). La evolución de la enfermedad cursa con empeoramiento de la cognición y de la funcionalidad en la mayor parte de los pacientes; se pierde de forma progresiva la capacidad funcional compleja, instrumental y básica, de forma que en los estadios más avanzados de la demencia, llegan a ser completamente dependientes de otras personas para la realización de las actividades básicas de la vida diaria, con incontinencia de esfínteres y necesidad de ayuda para comer, vestirse, bañarse o moverse. Los síntomas psicológicos y conductuales (delirios, alucinaciones, depresión, ansiedad, apatía, agitación, deambulación errática, ..) se presentan en alrededor del 68-90 % de las personas con demencia (Lyketsos CG, 2002);(Robles Castiñeiras A, 2012) y pueden darse en cualquier etapa de la enfermedad. Suelen aparecer varios en un mismo paciente; los más frecuentes son la apatía, la depresión, la agitación/agresividad y la ansiedad. (López-Pousa S, 2007);(Lyketsos CG, 2002);(Molano A, 2010). Según el tipo de demencia, también hay mayor presencia de uno u otro; por ejemplo, más depresión en la demencia vascular y en la secundaria a enfermedad de Parkinson, mientras que los delirios y alucinaciones son más frecuentes en la demencia con cuerpos de Lewy (López-Pousa S, 2007). Producen gran impacto en la calidad de vida de paciente y cuidador y son motivo frecuente de claudicación familiar e institucionalización (Afram B, 2014).

1.2. REPERCUSIONES SOCIO-SANITARIAS DE LA DEMENCIA

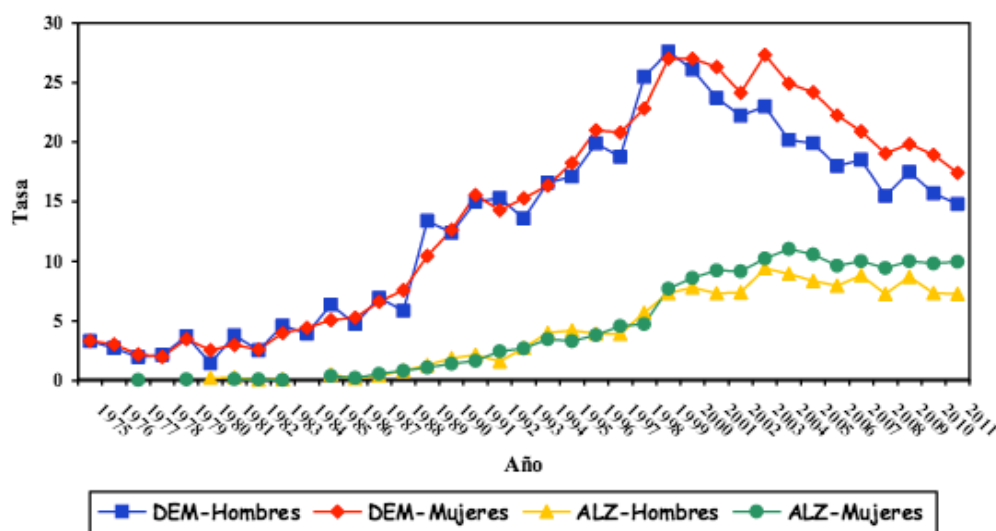
La esperanza de vida global mundial para ambos sexos aumentó de 65,3 años (65,0-65,6) en 1990, a 71,5 años (71,0-71,9) en 2013 (GBD 2013 Mortality, 2015). En España, la esperanza de vida para 2013 fue más alta, 79,0 años para los hombres y 84,4 años para las mujeres («Spain, GBD» 2015) y más aún en la Comunidad de Madrid (81,2 años en hombres y 86,6 años en mujeres, en 2013) («INE» 2016). Pero, los años vividos no serán todos en perfecta salud. El envejecimiento de la población está dando lugar a un aumento sustancial del número de personas con secuelas de enfermedades y lesiones, que sigue creciendo, ya que disminuyen más lentamente los “años vividos con discapacidad (AVD)” que la mortalidad (GBD 2013 Disability, 2015).

La demencia se encuentra dentro de las diez principales causas de años de vida perdidos en los países de altos ingresos. La mortalidad de las personas con demencia tiende a subir, al contrario de lo que ocurre en otras enfermedades crónicas. En el periodo 2000-2010, se redujeron las muertes por enfermedades del corazón un 16% y un 23% las de ictus, pero las muertes por enfermedad de Alzheimer se incrementaron un 68% sobre todo en el grupo de edad de más de 85 años (GBD 2013 Mortality, 2015).

En Estados Unidos, la enfermedad de Alzheimer es la 6ª causa de muerte, 5ª si se consideran los mayores de 65 años. (Alzheimer's Association 2014). En España, las demencias causaron 14.583 muertes en 2011 (11.907 por enfermedad de Alzheimer, 70% en mujeres), el doble de fallecimientos que el año 2000; fueron la 5ª causa de mortalidad (por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio, los tumores y las enfermedades respiratorias) y las que más aumentaron en términos relativos, con una tasa cruda de 36 muertes por 100.000 habitantes-año («Ministerio de Sanidad, Informe anual del SNS, 2012», 2015). En 2013 ya suponen la 4ª causa de años de

vida pérdidas («Spain, GBD» 2015). En estudios realizados en España, en los periodos 1979-1983 y 1994-1998 en Cataluña (Puig X, 2002) y en el periodo 1999 a 2010 en Andalucía (Ruiz Ramos M, 2012), las tasas brutas de mortalidad por demencia aumentaron de forma espectacular. Parte de este aumento puede estar condicionado por un mejor diagnóstico de las demencias y/o por un mejor registro en los certificados de defunción, donde no siempre viene reflejado el diagnóstico de demencia al poder fallecer por otras patologías concomitantes. También en la Comunidad de Madrid, la tasa de demencia tuvo un gran aumento en los años 90 del siglo pasado, pasando de 3 fallecidos por 100.000 habitantes-año por demencia a finales de los años 70, a tasas alrededor de 25 en el año 2000. Sin embargo, a partir de esos años baja la tasa de mortalidad por demencia, persistiendo el aumento de los fallecidos por enfermedad de Alzheimer, lo que podría explicarse, según los autores del informe, por mejora en el registro al implantarse la codificación por la clasificación internacional de enfermedades CIE-10 (figura 1.2).

Figura 1.2. Evolución de la mortalidad por demencia y enfermedad de Alzheimer según sexo, en la Comunidad de Madrid, de 1975 a 2011.



Tomada de: Pedrero P, 2014

Tasas por 100.000 habitantes estandarizadas por edad. DEM: demencia; ALZ: enfermedad de Alzheimer

En 2011, en la Comunidad de Madrid, las demencias causaron la muerte de 1.590 personas, de ellas, 859 por enfermedad de Alzheimer, el 74% mujeres.

Pero, además de aumentar la mortalidad, la demencia es uno de los procesos que condicionan mas discapacidad, dependencia y uso de recursos sociosanitarios en las personas mayores (Virués-Ortega J, 2011).

La progresiva dependencia de las personas con demencia para mantener su autonomía, conlleva a una necesidad creciente de cuidados para asegurar sus necesidades básicas y vigilar sus enfermedades crónicas; esta ayuda es proporcionada de forma no remunerada por los cuidadores informales, habitualmente familiares, pero también amigos o vecinos, y permite que el paciente pueda prolongar su estancia en el entorno familiar, evitando o retrasando su institucionalización.

El cuidado de un paciente con demencia requiere un gran esfuerzo económico y una elevada dedicación en tiempo para el cuidador principal que dificulta la conciliación con su vida laboral, y obliga a muchos cuidadores en edad laboral a perder su trabajo o reducir su jornada laboral. También supone una fuente importante de problemas físicos y de estrés, de forma que los cuidadores tienen respecto a la población general mayor ansiedad, depresión y consumo de psicofármacos y peor salud autopercebida (Guía SNS, 2009).

El peaje de la demencia es más alto en mujeres que en hombres, no solo porque la enfermedad de Alzheimer aparece más en ellas, sino por tener con más frecuencia el papel de cuidadoras informales, duplicando la carga respecto a los hombres, tanto si se considera número de horas semanales como años de permanencia en el cuidado (Alzheimer's Association 2014).

La labor de los cuidadores supone un ahorro importante de gasto socio-sanitario al sistema de salud. En Estados Unidos, en 2013, se estimó que unos 15 millones de

cuidadores informales emplearon 17,7 billones de horas de cuidados no pagadas, lo que supuso un valor de ahorro a la nación de 220 billones de dólares (Alzheimer's Association 2014).

La atención sanitaria de los enfermos con demencia tiene un coste elevado para la sociedad, complejo de analizar porque intervienen muchos aspectos de coste directo, relacionados con los servicios socio-sanitarios (atención médica, transporte, adaptación del domicilio, ..) por los que se paga una cantidad explícita, y costes indirectos entre los que se incluye la pérdida de productividad de los pacientes por jubilación anticipada (Lopez-Bastida J, 2006), la pérdida de oportunidades de los cuidadores o el valor del tiempo dedicado al paciente que no es remunerado (López-Pousa S, 2004).

El coste anual por persona con demencia en Estados Unidos, osciló para 2010 según el método de análisis utilizado entre 41.689 - 56.290 dólares \$; en conjunto entre 159 - 215 billones de dólares anuales, cifras similares a las enfermedades cardiovasculares o el cáncer (Hurd MD, 2013).

En Europa, para el año 2008, según el estudio Eurocode (European Collaboration on Dementia), la demencia supuso un gasto de 160 billones de euros anuales (22.00 euros por persona y año), siendo en el norte más altos los costes directos y en el sur los cuidados informales (Wimo A, 2011).

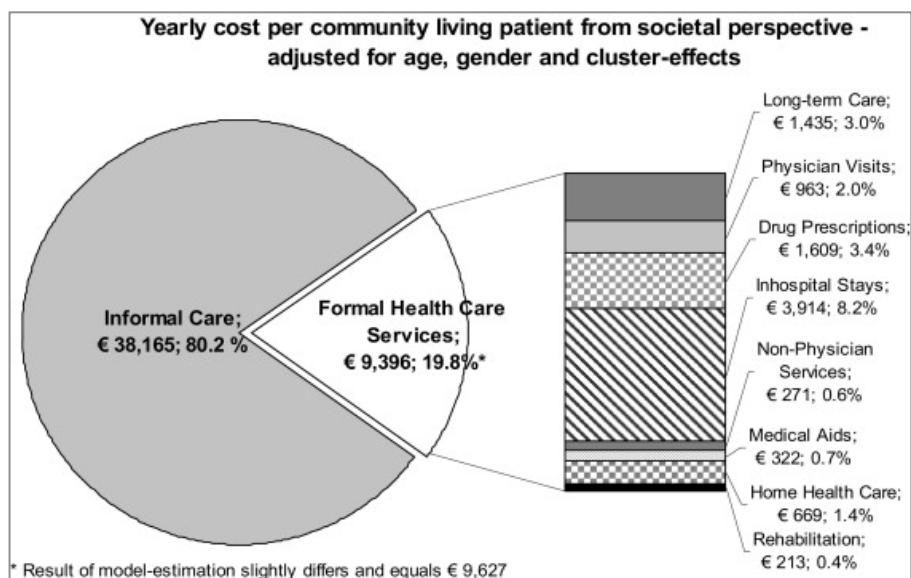
En España se calcula que existen unas 600.000 personas con demencia, 400.000 de ellas con enfermedad de Alzheimer (de Pedro-Cuesta J, 2009). El coste medio estimado de la enfermedad de Alzheimer en el periodo 2003-2006 según el estudio ECO (Coduras A, 2010) es de 1.425 euros por persona al mes, de los cuales el 87,3% es debido a cuidados informales financiados por la propia familia, un porcentaje mayor que la cifra media europea, en torno al 56% (Wimo A, 2011). El coste medio es 3 veces mayor que las pensiones recibidas por los enfermos (Martínez A, 2004).

En un estudio realizado en las islas Canarias en 2001, el gasto directo supuso el 2,4% del gasto en salud pública de las Islas Canarias. Estimaron para España un coste de la asistencia de enfermedad de Alzheimer de 1.100 millones de euros anuales en los casos leves, 3.600 millones para los casos moderados y 5.900 millones para los casos graves. En conjunto, el coste anual total de la asistencia comunitaria a pacientes mayores de 65 años con demencia llegaría a 10.000 millones de euros, es decir, el 1,5% del producto interior bruto (PIB) de España (Lopez-Bastida J, 2006).

Los costes de pruebas complementarias, rehabilitación o ingresos por enfermedades concomitantes, son más elevados en pacientes con demencia leve-moderada (Schwarzkopf L, 2011). Sin embargo, la carga para los cuidadores y el coste global para la sociedad están condicionados por la necesidad de cuidados y por ello es mayor a medida que avanza la gravedad de la enfermedad (Jönsson L, 2009); (López-Pousa S, 2004) ;(Lopez-Bastida J, 2006), si se tiene en cuenta el coste de los cuidados informales y de la institucionalización (Hux MJ, 1998) ;(Wimo A, 2013). Otro factor importante de coste en recursos humanos y económicos es la presencia de síntomas psicológicos y conductuales, estimándose un exceso de coste anual de 2500-4000 euros por persona en la atención de pacientes con agitación frente a aquellos que no la presentan (Morris S, 2015);(Farré M, 2015).

En la figura 1.3. se representa la distribución del coste que supone el cuidado de un paciente con demencia en Alemania. Dentro de los costes de asistencia sanitaria, además de pruebas diagnósticas, visitas médicas, rehabilitación, ingresos hospitalarios, centros de día o institucionalización, están incluidos los tratamientos farmacológicos, que suponen entre el 3,4-6 % del coste total anual (Schwarzkopf L, 2011);(Lopez-Bastida J, 2006).

Figura 1.3. Componente del coste anual en la demencia desde una perspectiva social



Tomado de (Schwarzkopf et al. 2011)

1.3. FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA LA DEMENCIA

El manejo terapéutico de la demencia, al no existir tratamiento curativo, se centra en el tratamiento sintomático del deterioro cognitivo y de los síntomas psicológicos y conductuales, en la prevención de las complicaciones y pérdida de funcionalidad y en el manejo de la comorbilidad. Los inhibidores de la colinesterasa (ICE) o anticolinesterásicos están indicados como tratamiento específico de la enfermedad de Alzheimer de intensidad leve a moderada (Guía SNS, 2009; NICE, 2006; (O'Brien JT, 2011); («NICE 217 (review NICE 111)»,2011). Incluyen donepecilo (comercializado en España desde el año 1998), rivastigmina (desde el año 2000) y galantamina (desde el año 2001). En el año 2003 se autorizó la memantina, antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), indicado en la enfermedad de Alzheimer de intensidad moderada a severa (Guía SNS, 2009; NICE, 2006;(O'Brien JT, 2011);(Sorbi S, 2012);(Herrmann N, 2013). En la tabla 1.3 se resumen las pautas de tratamiento.

Tabla 1.3 : Tratamiento específico de la demencia

Fármaco	Dosis de inicio	Dosis de mantenimiento	Precaución y contraindicaciones	Efectos secundarios
Donepecilo	5 mg/día durante 4 semanas	10 mg/día	<p>Precaución en insuficiencia renal o hepática</p> <p>Contraindicados en epilepsia, asma o enfermedad pulmonar obstructiva, arritmias (excepto fibrilación auricular), síncope, hipotensión, presencia de bradicardia o QT prolongado, úlcus péptico activo, retención urinaria</p>	<p>Frecuentes: gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea), seguidos de exacerbaciones de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, o enfermedad cardíaca (bradicardia o bloqueo), retención urinaria o convulsiones</p> <p>Menos frecuentes: anorexia, pérdida de peso, trastornos del sueño, calambres musculares, incontinencia urinaria y síncope</p>
Rivastigmina vía oral	1,5 mg/12h, aumentando 1,5 mg/12h cada 4 semanas	6-12 mg/día		
Rivastigmina transdérmica	4,6 mg durante 4 semanas	9,5 mg/día		
Galantamina	8 mg/día incrementando 8 mg/ día cada 4 semanas.	16 a 24 mg/día		
Memantina	5 mg/día, aumentando 5 mg/ día cada semana.	20 mg/día	Precaución en epilepsia, insuficiencia renal y retención urinaria.	Náuseas, vómitos, mareo, confusión, fatiga, cefalea y alucinaciones

El uso de terapia combinada (anticolinesterásicos junto con memantina) es racional por combinar mecanismos de acción diferentes (Moore A, 2014) pero su relevancia clínica es dudosa (Matsunaga S, 2015);(Schmidt R, 2015). Además de en la enfermedad de Alzheimer, estos fármacos pueden usarse para las demencias con cuerpos de Lewy (enfermedad de cuerpos de Lewy y enfermedad de Parkinson) y en la demencia vascular, pero no están indicados en la demencia frontotemporal (Guía SNS, 2009) ;(O'Brien JT, 2011). En España los anticolinesterásicos y la memantina están regulados como “medicamento de diagnóstico hospitalario” («AEMPS-CIMA», 2014), esto implica que requieren prescripción inicial por especialistas en neurología, geriatría o psiquiatría con informe que confirme la enfermedad y la indicación

terapéutica, y visado posterior de cada receta de inicio o mantenimiento por inspección médica.

A pesar de su eficacia modesta y temporal y de que no todos los pacientes responden al tratamiento específico (Hogan DB, 2008), según las Guías de Práctica Clínica está indicado iniciar el mismo en el momento del diagnóstico de un paciente con enfermedad de Alzheimer (Hort J, 2010), ya que se desconoce a priori quien responderá (Birks J, 2006). Antes de iniciar un tratamiento con anticolinesterásicos o memantina, es preciso comprobar que el paciente no presenta contraindicaciones (tabla 1.3), valorar los beneficios terapéuticos esperados frente a los potenciales riesgos de seguridad y explicárselos al paciente y sus allegados (Hort J, 2010). En general, el tratamiento con anticolinesterásicos es bien tolerado, aunque frente a placebo presentan más efectos adversos (dosis-dependientes, generalmente leves y transitorios) y mayor porcentaje de retirada de fármacos. Con memantina, el porcentaje de efectos secundarios es similar al placebo en los ensayos (Wang J, 2015), y se minimiza iniciando el tratamiento a dosis bajas y subiendo de forma progresiva hasta alcanzar la dosis óptima tolerada (Guía SNS, 2009).

No hay consenso sobre el momento de suspender los fármacos (Hort J, 2010); (Coll-de-Tuero G, 2011);(Rodríguez D, 2012), pero algunas guías de práctica clínica (Moore A, 2014) (tabla 1.4) han establecido normas de uso y continuidad. En casos de demencia muy avanzada en los que se sospecha que no hay un efecto clínico relevante, pueden retirarse lentamente, tras información y acuerdo con la familia, con opción de reiniciar el tratamiento en caso de empeoramiento.

Tabla 1.4. Criterios de retirada de anticolinesterásicos y memantina

- Si lo pide el paciente o el familiar una vez que conoce riesgos y beneficios de la continuación y suspensión del tratamiento.
- Si hay efectos secundarios importantes
- Si el paciente no tiene adherencia terapéutica
- Si se evidencia una velocidad de deterioro cognitivo, funcional o de comportamiento mayor que el que presentaban previamente al tratamiento
- En enfermedades terminales y/u otras comorbilidades que hagan ineficaz el tratamiento o este plantee riesgos inútiles
- Cuando la demencia progresa a un estado muy grave, por ejemplo estadio GDS 7, donde no podría beneficiarse de forma significativa de la terapia continuada

Se recomienda retirar poco a poco, supervisar y reevaluar entre uno y tres meses. Si empeora tras la retirada, reintroducir de nuevo el fármaco

GDS: Global Deterioration Scale

La relación coste-beneficio del tratamiento está en discusión. Aunque varios estudios indican que su uso, sobre todo en fases leves-moderadas podría retrasar la progresión de la enfermedad, institucionalización y costes asociados, los resultados todavía son inciertos (Cappell J, 2010);(Pouryamout L, 2012);(Bond M, 2012) y deben interpretarse teniendo en cuenta las diferencias entre los distintos sistemas de salud pública que influirán en la distribución de costes (Birks J, 2006).

Desde su comercialización el consumo de anticolinesterásicos y memantina ha aumentado de forma progresiva (Villar Fernández I, 2007);(Criado-Alvarez JJ, 2010); (Villanueva G, 2012) ;(Hoffmann F, 2010);(Sakshaug S, 2013), llegando a estar en España dentro de los 35 principios activos de mayor coste para el Sistema Nacional de Salud («Subgrupos ATC, consumo SNS 2010», 2011). Este aumento puede deberse a una mayor proporción de pacientes con demencia tratados al haberse normalizado el uso de estos fármacos o al aumento de pacientes con demencia relacionado con el envejecimiento poblacional.

1.4. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DEMENCIA

La prevalencia de demencia para mayores de 60 años se estima actualmente en un 5-7% para la mayor parte de las regiones del mundo, algo mayor en América latina (8,5%) y menor en África subsahariana (2-4 %). Para Europa occidental, un 7,29 % (Prince M, 2013), más alta que el 6,4%, encontrado en el periodo 1980 y 1990 en mayores de 65 años (Lobo A, 2000). En España un metanálisis de estudios de prevalencia (de Pedro, 2009) encontró resultados muy dispares entre las distintas regiones (prevalencias entre 3,5% y 17,2% para personas con 70 o más años), probablemente debido a los diferentes métodos utilizados. Hay zonas, sobre todo del sur, poco representadas. En el entorno de la Comunidad de Madrid, varios estudios muestran una prevalencia para 65 o más años desde 5,2% en Segovia (Coria F, 1993) ó 5.8% en el estudio NEDICES (Bermejo-Pareja F, 2009), hasta un 7.6% en el estudio Toledo (García García FJ, 2001).

En todos los estudios, la prevalencia aumenta con la edad. En la fig 1.4 se representa la estimada para Europa occidental, desde 1,6% a los 60-64 años a 43,1 % en ≥ 90 años, más alta en mujeres (Prince M, 2013).

Figura 1.4. Prevalencia de demencia para Europa occidental, según sexo y grupo de edad

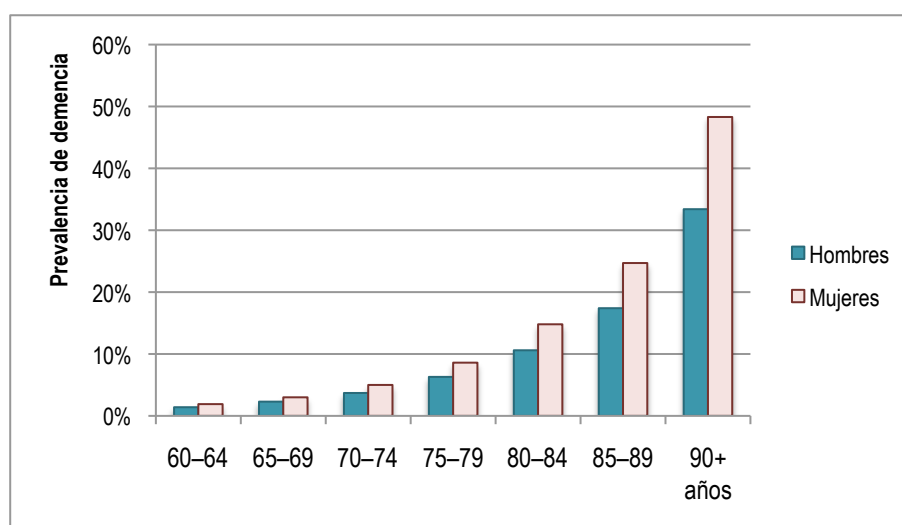


Figura adaptada de: Prince, 2013

La enfermedad de Alzheimer es la demencia más frecuente, con prevalencia en mayores de 65 años del 4,4%-4,6% , frente al 1,6-1,8 % de demencias vasculares (Lobo A, 2000) (García García FJ, 2001). Su frecuencia aumenta con la edad y en mujeres. Si se consideran otros tipos de demencia no Alzheimer, como la demencia vascular, la relación con sexo y edad no es tan relevante.

La edad es el principal factor de riesgo para la demencia, de forma que incidencia y prevalencia aumentan de forma exponencial a partir de los 65 años de edad (fig 1.4, tabla 1.5). La tasas de incidencia para demencia y enfermedad de Alzheimer se multiplican cada 5 años, por 3 antes de los 63 años, por 2 entre 64 y 75 años y por 1,5 alrededor de 84 años. Así, por ejemplo, la tasa del grupo de edad de 75 años será el doble que la del grupo de edad anterior, de 70 años (Gao S, 1998).

Tabla 1.5. Incidencia de demencia y enfermedad de Alzheimer

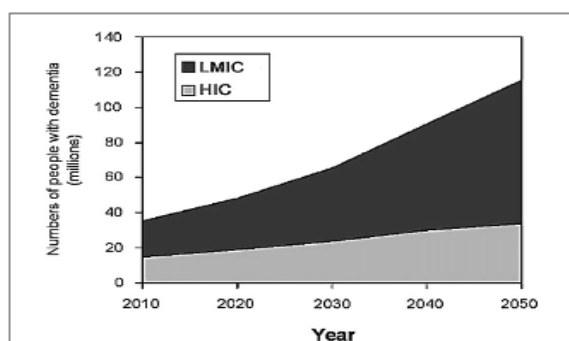
Edad	E.Alzheimer	Demencia
55-59		0,033
60-64	0,058	0,122
65-69	0,186	0,33
70-74	0,506	0,838
75-79	1,174	1,817
80-84	2,31	3,364
85-89	3,858	5,333
90-94	5,488	7,289
95+	6,685	8,678

Tabla adaptada de: Gao S,1998

En nonagenarios, no está claro si el aumento sigue siendo exponencial o se ralentiza, existiendo estudios discordantes al respecto y mucha variabilidad de cifras (Ankri J, 2003), (Corrada et al. 2010). En una revisión de estudios españoles (Carrillo-Alcalá ME, 2008), la incidencia varió entre 47-174 casos por 1000 habitantes-año y la prevalencia del 25 al 54%, con mayor aumento en el caso de enfermedad de Alzheimer y de mujeres.

Los estudios epidemiológicos de proyección de la prevalencia de demencia estiman que el número de personas con demencia en el mundo se duplicará cada 20 años, llegando a 115 millones en el año 2050. Para Europa occidental, pasaría de 6,9 millones de personas con demencia en 2010 a 13,44 millones en 2050 (incremento del 93%). El aumento se prevé mayor en los países menos desarrollados; en 2010, el 58% de las personas con demencia vivían en países con ingresos medios o bajos. Se estima que ese porcentaje subirá al 71% para 2050 (figura 1.5) (Prince M, 2013).

Figura 1.5. Estimación del número de personas con demencia en el mundo



LMIC (Low and middle income countries): países con desarrollo medio y bajo; HIC (High income countries): países con ingresos altos
Tomado de (Prince M, 2013).

Algunos estudios sugieren una edad de inicio más tardía de las demencias en un futuro, con menor duración de la enfermedad (“compresión de la morbilidad cognitiva”) (Langa KM, 2008), que pudiera estar derivada de los efectos sobre la educación. Esta compresión podría disminuir los costes derivados de la enfermedad, aunque se requieren estudios poblacionales longitudinales para comprobar ambas hipótesis. En este sentido, en el estudio “Cognitive Function and Ageing Study” (CFAS) realizado en seis áreas de Inglaterra y Gales sobre prevalencia de demencia tras dos décadas de seguimiento, encontraron una reducción de demencias del 24%, (8,3% entre 1989 y 1994 en CFS I y 6,5% entre 2008 y 2011 en CFAS II), a pesar del aumento de la supervivencia por ictus, diabetes y otras enfermedades que podrían relacionarse con la demencia vascular. Dentro de las explicaciones a este fenómeno,

se encuentra la posible influencia de las mejoras en educación y en estrategias de prevención de morbilidad vascular (Matthews F, 2013).

Tanto la enfermedad de Alzheimer como las demencias vasculares pueden estar relacionadas con factores de riesgo potencialmente modificables (tabla 1.6). Alrededor de uno de cada 3 o 5 casos de Alzheimer en todo el mundo podría atribuirse a estos factores, de forma que podría reducirse la incidencia de la enfermedad de Alzheimer mediante un mejor acceso a la educación y reduciendo de forma eficaz la prevalencia de depresión y de factores de riesgo vascular (por ejemplo, la inactividad física, el tabaquismo, la hipertensión y obesidad en edades medianas y la diabetes) (Norton S, 2014).

Tabla 1.6.-Factores de riesgo modificables en la demencia

Factor	Riesgo (IC 95%)
Depresión	OR 2,02 (1,8-2,26)
Escolarización baja (<8 años vs >8 años)	RR 1,99 (1,30-3,04)
Relaciones sociales limitadas Vivir solo Escasos lazos sociales	RR: 1,5 (1,00-2,1) RR: 1,5 (1-2,4)
Hipercolesterolemia en edades medias (> 6,5 mmol/L)	RR: 2,1 (1,0-4,4)
Obesidad (IMC >30kg/m ²)	OR 1,74 (1,34-2,26)
Hipertensión arterial no tratada (PAS >160 mm/Hg)	RR: 1,5 (1,0-2,3)
Fumador activo o exfumador vs nuca fumador	RR: 1,37 (1,23-1,52)
Niveles de homocisteína plasmáticos altos	RR: 1.93 (1.50, 2.49)
Alcohol moderado* (250-500 ml/d) frente +/- esa cantidad	RR: 0,74 (0,61-0,91)
Consumo de ácidos grasos	RR: 0,67 (0,47-0,96)
Actividad física (alta frente no ejercicio regular)	RR: 0,58 (0,49-0,70)

RR: riesgo relativo; OR: odds ratio; PAS: presión arterial sistólica; IMC: Índice de masa corporal

* Más de 15 vasos de vino/día se asocia con incremento del riesgo de demencia

Modificado de (Herreros Y, 2012) y (Beydoun MA, 2014)

Una reciente revisión sistemática (Beydoun MA, 2014) que exploró el efecto de factores de riesgo agrupados en tres categorías: socioeconómicas (nivel de educación), de estilo de vida (tabaco, alcohol y actividad física) y nutrición, concluyó que la mayor consistencia viene dada por un aumento de riesgo de demencia con bajos niveles de educación y altos niveles de homocisteína plasmática y un menor riesgo con actividad física alta. El alcohol tiene un efecto en forma de U y la cafeína parece protectora, aunque se requieren más estudios. El ácido fólico puede ser protector por su papel al disminuir la homocisteína plasmática, que se ha relacionado con riesgo de demencia sobre todo de tipo Alzheimer. Otros factores nutricionales tienen efectos inconsistentes entre los diferentes estudios.

Las proyecciones futuras del número de personas con demencia pueden ser modificadas sustancialmente por intervenciones preventivas que bajen incidencia, con mejoras en el tratamiento y la atención que prolonguen la supervivencia, y con intervenciones que modifiquen la enfermedad, haciendo más lenta la progresión.

Las estimaciones de demencia permiten formulación de políticas, planificación y asignación de recursos de salud y bienestar en el cuidado de la demencia. Por ello, es recomendable que todos los países tengan encuestas representativas a nivel nacional, que se repitan regularmente para monitorear las tendencias (Prince M, 2013).

1.5. DIAGNÓSTICO Y REGISTRO DE DEMENCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA

La detección y manejo de los pacientes con demencia es un reto para la Atención Primaria (AP). Aunque, dada la escasa posibilidad de tratamiento curativo, existe el debate de la conveniencia o no de realizar un diagnóstico temprano en las fases iniciales de la enfermedad (Dhedhi SA, 2014);(Lin JS, 2013);(Gómez Salado MJ, 2005);(Koch T, 2010), este ofrece la oportunidad al paciente y su familia de participar

en las decisiones sobre su futuro y facilita el acceso a ayudas sociosanitarias (ley de dependencia, ayudas en domicilio, etc.). Conocer el diagnóstico además, mejora la ansiedad y depresión de pacientes y cuidadores (Hortt J, 2010); permite a los sanitarios un mejor seguimiento de la enfermedad, protocolizar los cuidados en cada fase de la demencia e informar sobre síntomas de la enfermedad, efectos secundarios de los fármacos o prevención de riesgos (Dhedhi SA, 2014);(Lin JS, 2013);(Gómez Salado MJ, 2005);(Koch T, 2010) (Bradford A, 2009). El registro adecuado del diagnóstico en la historia clínica electrónica (HCE) de Atención Primaria permite tener identificado al paciente y con ello ayudar a conseguir estos objetivos.

La demencia está infradiagnosticada, con un retraso diagnóstico de 2-5 años desde el comienzo de los síntomas, motivado en parte por la dificultad para reconocer los síntomas en fases iniciales. Este infradiagnóstico a nivel de Atención Primaria está documentado en varios estudios tanto nacionales (Zunzunegui MV, 2003);(Virués-Ortega J, 2011) como internacionales (Iliffe S, 1991);(Boustani M, 2003);(Löppönen M, 2003);(Bradford A, 2009);(van den Dungen P, 2012);(Eichler T, 2014) y puede deberse tanto a pacientes con demencia no diagnosticados (desconocidos) como a pacientes con demencia conocida pero no registrados adecuadamente en su historia clínica con el código P70 de la clasificación internacional de Atención Primaria (CIAP).

Una forma de evaluar la calidad del registro del diagnóstico en los pacientes con demencia, incluyendo una aproximación al infradiagnóstico, es a través del estudio en la historia clínica electrónica de los pacientes en tratamiento con fármacos específicos para la demencia, ya que sus condiciones de regulación permiten asociar la prescripción de anticolinesterásicos o memantina con el diagnóstico de demencia, y utilizar la propia prescripción como un indicador para evaluar la calidad de la historia clínica y el infraregistro de demencia.

1.6. ESTUDIOS FARMACOEPIDEMIOLÓGICOS Y BASES DE DATOS

La farmacoepidemiología es el estudio del uso y efectos de los fármacos en grandes poblaciones, dirigido al ámbito de farmacovigilancia y a estudios de utilización de medicamentos (Alvarez Luna, F 2004). La utilización de medicamentos se considera un indicador socio-sanitario, siendo los estudios de utilización de medicamentos la herramienta que permite su evaluación y posterior diseño de estrategias de intervención.

En 1996, la OMS estableció el sistema ATC/DDD (Anatomical Therapeutic Chemical /Defined Daily Dose) (Anatómico- Terapéutico- Químico/ Dosis Diaria Definida) como estándar internacional en la investigación del uso de medicamentos, con el objeto de denominar y clasificar los fármacos de una forma común y proponer medidas susceptibles de comparación. Consta de varios niveles que identifican con letras y números desde el 1º nivel del grupo anatómico principal hasta el 5º nivel que identifica el principio activo. Por ejemplo en la rivastigmina (N06DA03) y en la memantina (N06DX01), la N indica que son fármacos del sistema nervioso (grupo anatómico principal), 06 que son psicoanalépticos (grupo terapéutico), la letra D identifica los fármacos antidemencia (grupo subterapéutico), la letra A los anticolinesterasicos y la X otros fármacos antidemencia (subgrupos químico terapéuticos); por último, los principios activos vienen definidos con dos números (03 para rivastigmina, 01 para memantina). Esta clasificación es revisada periódicamente, por la WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, centro colaborador de la OMS para la metodología de la utilización de medicamentos, bien por incorporación de sustancias nuevas o por cambio de uso principal de un fármaco («WHOCC - ATC/DDD Index» 2014);(Alvarez Luna, F 2004).

Dentro de los estudios farmacoepidemiológicos, los estudios cuantitativos de consumo de fármacos a través de facturación de recetas y/o cifras de ventas del

mercado permiten ver la tendencia real de consumo de fármacos en grandes grupos poblacionales, contribuyen a conocer parte de los costes reales de la enfermedad y permiten comparar diferentes ámbitos o poblaciones (Alvarez Luna, F 2004).

En España, los datos de facturación son registrados en bases de datos que recogen las recetas médicas dispensadas en las oficinas de farmacia facturadas con cargo al Sistema Nacional de Salud. Desde 2002 es competencia de las Comunidades Autónomas (RD 1479/2001 «Legislación CAM», 2016). Para Madrid, estos datos de facturación son recogidos en la base “Sistema de Análisis y Prospección de la prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid” (conocida como Farm@drid).

Entre los objetivos de esta base está dotar a los usuarios de una herramienta de soporte en la toma de decisiones para mejorar la calidad de prescripción, identificar los factores que influyen en el gasto farmacéutico e impulsar la mejora de la calidad de la prescripción a través del conocimiento.

La historia clínica electrónica está instaurada en el 98% de los centros de salud del Sistema Nacional de Salud («Las TIC en el SNS, 2010») por lo que puede ser una buena fuente de estudios epidemiológicos. En el campo de la farmacoepidemiología también constituye una fuente muy valiosa de información secundaria al permitir, mediante la integración en grandes bases de datos, el análisis retrospectivo del uso de fármacos por parte de grandes poblaciones en condiciones reales, durante largos periodos de tiempo (Coloma PM, 2011).

La Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) (Salvador Rosa A, 2002), es una base de datos poblacional que contiene información anonimizada de las historias clínicas electrónicas de 4.800.207 pacientes atendidos en atención primaria por 2.692 médicos colaboradores (24.957.871 personas-año de seguimiento, con 5 años de media de seguimiento por paciente) («BIFAP», 2014). Surge de un proyecto de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en colaboración con varias

comunidades autónomas, Navarra, Aragón, Cantabria, Castilla y León, Murcia Asturias, Canarias, La Rioja y Madrid, que aporta el 57% de los pacientes. Su base poblacional tiene una distribución por edad y sexo comparable con la población española, es dinámica y puede cambiar de un año para otro, dependiendo del número de médicos colaboradores.

El objetivo de BIFAP es la farmacovigilancia* realizándose dentro de ese campo estudios de utilización. La finalidad fundamental de BIFAP es ayudar a la evaluación de la seguridad de los medicamentos (Salvador Rosa A, 2002);(Gil M, 2011);(de Abajo FJ, 2013);(Erviti J, 2013);(de Abajo FJ, 2014);(García-Poza P, 2015);(Martín-Merino E, 2015) en colaboración con varios proyectos europeos («BIFAP», 2014) ; («European project SAFEGUARD»,2015); («PROTECT Home»,2015); («Vaccine Adverse Event»,2015); («TEDDY»,2015). Aunque no constituye su objetivo primario, BIFAP puede ofrecer datos descriptivos de la incidencia e historia natural de diversas enfermedades, que puedan ser registradas adecuadamente desde la atención primaria (Chacón A, 2010);(Requena G, 2014). Asimismo, la base de datos BIFAP puede ser utilizada para estudios de prevalencia de uso de los medicamentos en la comunidad (Macías Saint-Gerons D, 2014);(de Groot MCH, 2014);(Abbing-Karahagopian V, 2014);(Rottenkolber M, 2015);(Macías Saint-Gerons D, 2015).

En este sentido, la gran ventaja de este tipo de fuentes de información, respecto a las más tradicionales de utilización de medicamentos, es que toman al paciente como base de sus estimaciones, lo cual permite desagregar la información por factores individuales como la edad, el sexo o el diagnóstico asociado a la prescripción, que pueden ser útiles para dar una idea más próxima al uso real de los medicamentos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

El número de pacientes con demencia en España ha aumentado y seguirá haciéndolo en los próximos años. La importancia adquirida por el tratamiento específico para la demencia, hace necesario disponer de información sobre la evolución del consumo de estos fármacos y del porcentaje de pacientes con demencia en tratamiento específico. Disponer de métodos rápidos que ayuden a actualizar los datos de prevalencia de demencia puede ser de ayuda en la planificación y gestión de los recursos necesarios para atender a este grupo de población. Un porcentaje importante de pacientes no están diagnosticados, o no se dispone de información sobre el diagnóstico en su historia clínica. Detectar las causas, puede facilitar un mejor registro y abordaje de estos pacientes.

En este contexto se plantean las siguiente hipótesis:

- El consumo poblacional y coste de los fármacos específicos para la demencia ha aumentado en la última década
- La prevalencia del registro del diagnóstico de demencia en Atención Primaria ha mejorado en la última década
- El porcentaje de pacientes con demencia en tratamiento específico con anticolinesterásicos y memantina ha aumentado en la última década
- El perfil de consumo de fármacos para la demencia varía con la edad y el sexo

- La prevalencia de demencia puede estimarse de una forma rápida y poco costosa a través del consumo poblacional de fármacos, si se dispone de los mecanismos de ajuste de datos adecuados
- El estudio, en la historia clínica electrónica de Atención Primaria, de los pacientes en tratamiento con fármacos específicos para la demencia, permite evaluar la calidad de registro del diagnóstico de demencia, incluyendo una aproximación al infradiagnóstico

2.2. OBJETIVOS

1. Analizar la tendencia temporal de consumo y costes de fármacos específicos para la demencia, anticolinesterásicos y memantina, en la Comunidad Autónoma de Madrid de 2002 a 2012.
2. Comparar el perfil de consumo de fármacos específicos para la demencia, en la Comunidad Autónoma de Madrid en el año 2012, por grupos de edad y sexo.
3. Analizar la prevalencia del diagnóstico de demencia registrado en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria, de 2002 a 2011.
4. Analizar la tendencia temporal de prescripción de fármacos específicos para la demencia, en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria de 2002 a 2011, en población general con 65 o más años y en pacientes con demencia, por grupos de edad y sexo.
5. Comparar el perfil de prescripción de anticolinesterásicos y memantina por grupos de edad y sexo, en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria en población general y en pacientes con demencia en el año 2011.
6. Estimar la prevalencia de demencia en la Comunidad Autónoma de Madrid en 2011 a través del consumo poblacional de anticolinesterásicos y memantina, utilizando la base de datos BIFAP como método de ajuste de datos.

7. Comprobar la calidad del registro del diagnóstico de demencia en Atención Primaria a lo largo de 10 años (2002-2011) mediante el análisis de los diagnósticos asociados al tratamiento específico para la demencia, y analizar los factores que pueden estar asociados.

Esta memoria se presenta en base a los artículos publicados, que se recogen en los siguientes capítulos:

Los objetivos 1 y 2 se responden en el capítulo 4: Evolución del consumo de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad Autónoma de Madrid durante el periodo 2002 – 2012.

Los objetivos 3, 4 y 5 se responden en el capítulo 5: Prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su evolución temporal: un estudio descriptivo con la base de datos de atención primaria BIFAP.

El objetivo 6 se responde en el capítulo 6: Estimación de la prevalencia de demencia a partir del análisis de bases de datos sobre uso de fármacos. La situación en la Comunidad de Madrid (España).

El objetivo 7 se responde en el capítulo 7: Calidad del registro del diagnóstico de demencia en atención primaria. La situación en España en el periodo 2002-2011.

3. METODOLOGÍA GENERAL

3. METODOLOGÍA GENERAL

Se indica en este apartado la metodología general aplicable a varios trabajos. La metodología específica puede verse en cada capítulo correspondiente.

3.1. TIPO Y PERIODO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo transversal de base poblacional, que abarca el periodo 2002-2012.

3.2. ÁMBITO Y POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población > 50 años en la Comunidad autónoma de Madrid y ≥ 65 años atendida en Atención primaria de salud. En Atención primaria, se estudió por separado los pacientes con diagnóstico de demencia.

3.3. FUENTES DE DATOS

3.3.1. Sistema de Análisis y Prospección de la prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid (Farm@drid)

Farm@drid es una base de datos de recetas médicas oficiales dispensadas en las oficinas de farmacia de la Comunidad autónoma de Madrid y facturadas con cargo al Sistema Nacional de Salud; en esta base, los fármacos están codificados según la clasificación taxonómica ATC (Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System). Dispone de información sobre edad y sexo asociada a cada receta dispensada.

3.3.2. Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP)

En BIFAP (<http://www.bifap.org>), la codificación de los episodios de atención (síntomas y diagnósticos) sigue la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP), y las prescripciones de fármacos están codificadas según la clasificación ATC y asociadas siempre a un episodio, lo que permite obtener datos sobre información demográfica y eventos clínicos o diagnóstico asociados a prescripción, a diferencia de las bases de datos de facturación de recetas en farmacia. La base poblacional de BIFAP es dinámica y puede cambiar de un año para otro, dependiendo del número de médicos colaboradores. Para el estudio se utilizó la base BIFAP, versión 2011.

En ambas bases de datos, se recogen recetas médicas oficiales financiadas por el Sistema Nacional de Salud (SNS) y no se contemplan las prescripciones que pudieran haberse dado con receta privada o de regímenes especiales como MUFACE (Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado), MUGEJU (Mutualidad General Judicial) o ISFAS (Instituto Social de las Fuerzas Armadas). Estos regímenes cubren únicamente el 0,87% de la población de la Comunidad Autónoma de Madrid cubierta por el Sistema Nacional de Salud («Consulta Interactiva del SNS» 2014).

En la introducción se dan más detalles sobre las dos bases de datos utilizadas.

3.4. VARIABLES

Fármacos específicos para la demencia: anticolinesterásicos (subgrupo ATC químico terapéutico N06DA) y memantina (N06DX01).

De la base de Farm@drid, se obtuvieron los datos de consumo de anticolinesterásicos y de memantina en población mayor de 50 años de la Comunidad autónoma de Madrid.

De la base de datos BIFAP se obtuvo la prescripción de anticolinesterásicos y/o memantina en ≥ 65 años. Se identificaron cuántos de estos pacientes usaban anticolinesterásicos y memantina de forma conjunta (tratamiento combinado).

En las dos bases de datos el uso de anticolinesterásicos (N06DA) se obtuvo con la suma de los principios activos donepecilo (N06DA02), rivastigmina (N06DA03) y galantamina (N06DA04) y del subgrupo N06DX (otros fármacos para la demencia) solo se analizó memantina, excluyéndose ginkgo biloba (N06DX02), no utilizado como tratamiento específico de la demencia.

Como variables asociadas al tratamiento se analizaron en ambas bases el año de prescripción o consumo, el sexo y la edad; en Farm@drid, se añadió el coste de cada tratamiento y en BIFAP el código CIAP asociado a la prescripción de anticolinesterásicos o memantina en la historia clínica electrónica de atención primaria.

En la base BIFAP, se identificaron los pacientes con diagnóstico de demencia registrado en la historia clínica electrónica, codificado con el código P70 (CIAP). En ellos se analizó el año de registro del diagnóstico, el sexo y la edad y la utilización o no de tratamiento específico.

3.5. MÉTODOS DE MEDIDA Y ANÁLISIS

3.5.1. Cálculo de la dosis diaria definida (DDD)

Para analizar la tendencia temporal del consumo de anticolinesterásicos y memantina de la Comunidad autónoma de Madrid (objetivo nº 1), se utilizó la base

Farm@drid, empleando cómo unidad de análisis la dosis diaria definida (DDD) de cada principio activo.

La DDD corresponde a la dosis de mantenimiento de un fármaco en la principal indicación para una vía de administración determinada en adultos («AEMPS, observatorio» 2013). Se han utilizado las DDD establecidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS): donepecilo 7,5 mg, rivastigmina 9 mg (9,5 mg en vía transdérmica), galantamina 16 mg y memantina 20 mg («WHOCC - ATC/DDD Index» 2014).

Se calculó el número total de DDD de cada fármaco consumidas anualmente a través del número total de envases dispensados cada año, mediante transformación de las presentaciones comerciales en miligramos o gramos del producto.

$$\text{Consumo de DDD} = \frac{\text{Envases dispensados} \times \text{Unidades_envase} \times \text{mg_unidad}}{\text{DDD} \times \text{nº días periodo}}$$

El método de análisis para estimar las variaciones de la evolución del consumo y coste se explica con más detalle en el capítulo 4.

3.5.2. Cálculo de la dosis por habitante y día (DHD)

Se utilizó la dosis habitante y día (DHD) para analizar el perfil de consumo de anticolinesterásicos (ICE) y memantina por grupos de edad y sexo en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) en el año 2012 con la base Farm@drid (objetivo nº 2) y para comparar los resultados de 2011 con la base BIFAP (necesario para el objetivo nº 6).

La DHD indica el promedio de habitantes que reciben diariamente tratamiento con un determinado fármaco («AEMPS, observatorio» 2013). Corresponde a la dosis diaria definida (DDD) habitualmente calculada para 1000 habitantes. En este estudio se optó por DHD por 100 habitantes para poder comparar con los resultados de la base

BIFAP y con estudios de prevalencia de consumo de estos fármacos (Criado-Alvarez, 2010).

Se calculó la DHD de cada principio activo para el conjunto de mayores de 65 años y en cada sexo con la fórmula:

$$\text{Número de DHD} = (\text{Número de DDD} / \text{población}) \times (1/365) \times 100$$

Las poblaciones para el cálculo de esta tasa fueron obtenidas del registro de tarjeta sanitaria individual (TSI) para la base Farm@drid, representativas de la población total de la Comunidad Autónoma de Madrid, al tener la sanidad cobertura universal hasta 2011.

3.5.3. Análisis del diagnóstico de demencia registrado en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria

Para analizar la prevalencia del diagnóstico de demencia registrado en Atención Primaria (objetivo 3, desarrollado en el capítulo 5), se comprobó en la base de datos BIFAP el porcentaje de personas con de 65 o más años que presentasen en su historia clínica electrónica un episodio de demencia (P70 del código CIAP), de 2002 a 2011.

Se identificó como pacientes con demencia a aquellos ≥ 65 años que tenían registrado en la historia clínica un episodio con el código CIAP "P70 Demencia" datado en el año de estudio o en años previos.

Se calculó para cada año la prevalencia de demencia (P_{DEM_BIFAP}), estratificando por sexo y grupos de edad, con la fórmula:

$$P_{DEM_BIFAP} = \text{pacientes} \geq 65 \text{ años con demencia} / \text{población BIFAP} \geq 65 \text{ años}$$

La población BIFAP para el cálculo de estas tasas fueron los ≥ 65 años con al menos un día de seguimiento.

3.5.4. Cálculo de las prescripciones de fármacos específicos para la demencia, anticolinesterásicos y memantina en Atención Primaria

Para analizar la tendencia de prescripción en Atención Primaria (objetivo 4) y comparar el perfil de prescripción por grupos de edad y sexo (objetivo 5) se analizó el uso de estos fármacos en la base BIFAP.

Se identificó como pacientes usuarios de anticolinesterásicos (ICE) y memantina, a aquellos a los que se había emitido al menos una receta durante ese año. Se analizaron por separado los tres principios activos pertenecientes a la familia de los ICE: donepecilo, rivastigmina y galantamina. Si el paciente había recibido en un mismo año una receta de un ICE y de memantina, se le incluyó en el grupo de tratamiento combinado ICE más memantina.

Se analizaron las prescripciones por grupos de edad y sexo, en población general y en pacientes con demencia para cada año de estudio del periodo analizado

El tratamiento en población general con ICE (T_{ICE_BIFAP}) y memantina (T_{mem_BIFAP}) se calculó analizando la proporción de ≥ 65 años que habían recibido al menos una receta frente a población BIFAP ≥ 65 años, con las fórmulas:

$$T_{ICE_BIFAP} = (\text{prescripción ICE} / \text{población BIFAP}) \times 100$$

$$T_{mem_BIFAP} = (\text{prescripción memantina} / \text{población BIFAP}) \times 100$$

El tratamiento combinado en población general (T_{comb_BIFAP}) con la fórmula:

$$T_{comb_BIFAP} = (\text{prescripción conjunta de ICE + memantina}) / \text{población BIFAP} \times 100$$

La población BIFAP para el cálculo de estas tasas fueron los ≥ 65 años con al menos un día de seguimiento.

El tratamiento en pacientes con demencia con ICE ($T_{ICE_BIFAP\ (DEM)}$) y memantina ($T_{mem_BIFAP\ (DEM)}$), se calculó analizando la proporción de ≥ 65 años con demencia que

habían recibido al menos una receta frente a población BIFAP ≥ 65 años con demencia, con las fórmulas:

$$T_{ICE_BIFAP\ (DEM)} = (prescripción\ ICE\ en\ \geq\ 65\ años\ con\ demencia / pacientes\ \geq\ 65\ años\ con\ demencia) \times 100$$

$$T_{mem_BIFAP\ (DEM)} = (prescripción\ memantina\ en\ \geq\ 65\ años\ con\ demencia / pacientes\ \geq\ 65\ años\ con\ demencia) \times 100$$

El tratamiento combinado en pacientes con demencia ($T_{comb_BIFAP\ (DEM)}$), con la fórmula:

$$T_{comb_BIFAP\ (DEM)} = (prescripción\ conjunta\ de\ ICE + memantina\ en\ \geq\ 65\ años\ con\ demencia) / pacientes\ \geq\ 65\ años\ con\ demencia) \times 100$$

Para ver la proporción de pacientes con demencia que estaban en tratamiento específico con alguno de estos fármacos (T_{DEM_BIFAP}) se utilizó la fórmula:

$$T_{DEM_BIFAP} = T_{ICE_BIFAP\ (DEM)} + T_{mem_BIFAP\ (DEM)} - T_{comb_BIFAP\ (DEM)}$$

Donde $T_{ICE_BIFAP\ (DEM)}$, $T_{mem_BIFAP\ (DEM)}$ y $T_{comb_BIFAP\ (DEM)}$ son respectivamente las tasas de prescripción de ICE, memantina y tratamiento combinado en pacientes con demencia ≥ 65 años.

La población para el cálculo de estas tasas fueron los ≥ 65 años con al menos un día de seguimiento, con episodio de demencia registrado en su historia clínica.

Estos cálculos se repitieron para cada grupo de edad y sexo en cada año de estudio.

3.5.5. Estimación de la prevalencia de demencia a través del consumo de fármacos

La prevalencia de demencia en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM) en 2011 (objetivo nº 6), se estimó a través del consumo poblacional de tratamiento específico para la demencia (anticolinesterásicos y memantina) en Farm@drid, utilizando la base de datos BIFAP como método de ajuste de datos.

El consumo en Farm@drid se analizó a través de las dosis por habitante y día (DHD) (desarrollado en el apartado 3.5.2) y el uso en BIFAP a través del análisis de la primera prescripción de recetas de estos fármacos en población general y en pacientes con demencia (apartado 3.5.4).

La homogeneidad y comparabilidad de los resultados de prevalencia del consumo de anticolinesterásicos y de memantina en ambas bases de datos se realizó utilizando el X^2 de Pearson y la razón de prevalencias (con su IC95%), tanto para la población total como por sexo.

En el capítulo 6 se amplía el método específico utilizado para este trabajo.

3.5.6. Análisis de los diagnósticos asociados a la prescripción del tratamiento específico para la demencia

Para analizar la calidad del registro del diagnóstico de demencia en Atención Primaria y los factores que pueden estar relacionados (objetivo nº 7), se analizaron en la base de datos BIFAP los códigos diagnósticos (códigos CIAP) asociados a la prescripción del tratamiento específico para la demencia a lo largo de 10 años (de 2002 a 2011). En el capítulo 7 se desarrolla el método utilizado.

En todos los objetivos, se calcularon los intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de la prevalencia obtenida en cada grupo de edad y sexo, y en la comparación de proporciones se utilizó el test de la X^2 de Pearson.

3.6. ÉTICA Y CONFIDENCIALIDAD

La extracción de datos de ambos registros informatizados (Farm@drid y BIFAP) no incluyeron variables que pudieran identificar a los pacientes, por lo que el estudio respeta la confidencialidad de los datos.

En la elaboración de los artículos se ha seguido la checklist STROBE para la comunicación de estudios observacionales (von Elm et al. 2008).

3.7. PROGRAMAS ESTADÍSTICOS

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS Versión 19.0, Excel ® versión 12.3.0 (110427) y Epidat 3.0.

4. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA LA DEMENCIA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID DURANTE EL PERIODO 2002-2012

Basado en la publicación:

de Hoyos-Alonso MC, Tapias-Merino E, Meseguer Barros CM, Sánchez-Martínez M, Otero A. Evolución del consumo de fármacos específicos para la demencia en la comunidad autónoma de Madrid durante el periodo 2002-2012. Neurología. 2015;30(7):416-24.

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24704249>

4. EVOLUCIÓN DEL CONSUMO DE FÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA LA DEMENCIA EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE MADRID DURANTE EL PERIODO 2002 - 2012

4.1. INTRODUCCIÓN

Como se ha comentado en la introducción general (capítulo 1), los anticolinesterásicos y la memantina se utilizan como tratamiento específico en la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Desde su comercialización su consumo ha aumentado de forma progresiva (Villar Fernández I, 2007);(Criado-Alvarez JJ, 2010);(Villanueva G, 2012);(Hoffmann F, 2010);(Sakshaug S; 2013), llegando a estar en España dentro de los 35 principios activos de mayor coste para el Sistema Nacional de Salud («Subgrupos ATC, consumo SNS 2010», 2011). Este aumento puede deberse al aumento de prevalencia de demencia relacionado con el envejecimiento poblacional, o a una mayor proporción de pacientes con demencia tratados al haberse normalizado el uso de estos fármacos.

Disponer de datos sobre consumo de fármacos en grandes grupos poblacionales, permite ver tendencias de consumo y comparar diferentes ámbitos, lo que ayuda a impulsar mejoras en la calidad de prescripción o buscar factores que influyen en el gasto farmacéutico. En este estudio se analiza la tendencia temporal de consumo y costes de los fármacos específicos para la demencia en la Comunidad Autónoma de Madrid, comparando por grupos de edad y sexo.

4.2. PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo de base poblacional en la Comunidad Autónoma de Madrid sobre el consumo de fármacos específicos para el tratamiento de la demencia (anticolinesterásicos y memantina) entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2012. Para ello se utilizó como fuente de datos el Sistema de Análisis y prospección de la prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid (Farm@drid).

En la introducción general (capítulo 1) se comenta con más detalle aspectos relativos a esta base de datos; en metodología general (capítulo 3) se reflejan los aspectos generales comunes a otros trabajos.

Como variables asociadas al tratamiento, en este trabajo se analizó el año de consumo del fármaco, el sexo y el grupo de edad en nueve categorías (51-55 años, 56-60 años, 61-65 años, 66-70 años, 71-75 años, 76-80 años, 81-85 años, 86-90 años y más de 90 años).

La **evolución del consumo de fármacos** (objetivo nº 1) en el periodo de estudio se analizó calculando el número total de dosis diarias definidas (DDD) consumidas anualmente de cada fármaco a través del número total de envases dispensados cada año, mediante transformación de las presentaciones comerciales en miligramos o gramos del producto.

Se analizó la evolución de consumo de DDD de cada principio activo (donepecilo, rivastigmina, galantamina, memantina) y subgrupo químico-terapéutico (anticolinesterásicos y memantina), la relación entre el final y el inicio de periodo y el incremento anual y total de las DDD. En los cálculos se tuvo en cuenta el año de comercialización, (antes del comienzo del estudio en los anticolinesterásicos y durante el año 2003 en el caso de la memantina).

La relación se calculó dividiendo el consumo final (DDD₂₀₁₂) por el inicial (DDD₂₀₀₃ para memantina y DDD₂₀₀₂ para los anticolinesterásicos y el total de fármacos antidemencia).

Para el cálculo de los porcentajes de incremento total de consumo de DDD desde el inicio del estudio al año 2012, de anticolinesterásicos y del total de fármacos antidemencia, se utilizó la fórmula (Alvarez Luna F, 2004):

$$\% \Delta_{2012-2002} = [(DDD_{2012} - DDD_{2002}) / DDD_{2002}] \times 100$$

Para la memantina, se empleó la fórmula:

$$\% \Delta_{2012-2003} = [(DDD_{2012} - DDD_{2003}) / DDD_{2003}] \times 100 \text{ (Alvarez Luna, F 2004)}$$

Los incrementos anuales (entre dos años consecutivos) se calcularon con la misma fórmula adaptada para cada periodo de análisis.

Dentro del objetivo nº 1, la **evolución anual del coste** de cada principio activo se estimó multiplicando las DDD consumidas cada año por su precio de venta al público (PVP), calculado según datos del Nomenclátor Digitalis.

$$\text{Coste anual} = \text{Consumo anual_DDD} \times \text{PVP_DDD}$$

En la estimación del coste, se tuvo en cuenta solo las presentaciones comerciales con dosis de mantenimiento, calculando el precio por miligramo de cada tipo de envase y realizando la media del precio de las diferentes presentaciones existentes cada año. Los precios por DDD calculados oscilaron entre 4,39-4,04 euros para donepecilo, 3,58-3,24 euros para rivastigmina, 3,84-3,53 euros en galantamina y 3,8 euros para memantina. Se realizó una estimación complementaria tras la aparición de presentaciones genéricas de donepecilo a partir de 2011 (DDD 1,75 euros) y de la rivastigmina en solución en 2012 (DDD 2,65 euros), para el supuesto de que solo se hubiesen utilizado genéricos.

Para analizar el **perfil de consumo** de fármacos específicos para la demencia por grupos de edad y sexo (objetivo nº2) se calcularon en 2012, último año de estudio, las dosis por habitante y día (DHD) para cada tramo de edad y sexo y en conjunto para mayores de 60, 65 y 70 años con la fórmula:

$$\text{Número de DHD}_{2012} = (\text{Número de DDD}_{2012} / \text{población}_{2012}) \times (1/365) \times 100.$$

En este cálculo, únicamente se utilizaron las DDD consumidas en los mayores de 50 años. Las poblaciones para el cálculo de esta tasa se obtuvieron de Farm@drid según los registros de tarjeta individual sanitaria (TSI), limitando a mayores de 50 años por ser la población de referencia de estos fármacos.

4.3. RESULTADOS

4.3.1. Evolución del consumo de anticolinesterásicos y memantina

El consumo de fármacos específicos para la demencia, anticolinesterásicos (ICE) y memantina, en la Comunidad Autónoma de Madrid, se multiplicó por seis de 2002 a 2012, con un incremento total de las DDD del 507 %. El 76,7 % de los fármacos para la demencia consumidos en este periodo fueron anticolinesterásicos y el 23,3 % memantina (tabla 4.1).

La mitad de las recetas de ICE a lo largo de todo el periodo fueron de donepecilo. El consumo de galantamina aumentó de forma progresiva hasta 2008, momento en que se estaciona su uso. A partir de 2009 aumentó el consumo de rivastigmina, suponiendo en 2012 el 30% de los ICE. La tendencia del incremento de consumo ha sido más homogénea en los once años en el caso de donepecilo y memantina (figura 4.1).

Tabla 4.1. Evolución del consumo de anticolinesterásicos y memantina en la Comunidad de Madrid de 2002 a 2012, en dosis diarias definidas (DDD)

Año	Anticolinesterásicos			Memantina			Total fármacos para demencia	
	DDD	Δ (%) ^a	%TFD ^b	DDD ¹	Δ (%) ^a	%TFD ^b	DDD	Δ (%) ^a
2002	2.037.210		100	NC			2.037.210	
2003	2.656.311	30,39	90,29	285.712		9,71	2.942.024	44,41
2004	3.331.106	25,40	82,87	688.464	140,96	17,13	4.019.571	36,63
2005	3.877.923	16,42	80,17	959.370	39,35	19,83	4.837.294	20,34
2006	4.449.169	14,73	77,36	1.302.078	35,72	22,64	5.751.247	18,89
2007	5.274.603	18,55	76,09	1.657.862	27,32	23,91	6.932.465	20,54
2008	6.170.972	16,99	75,97	1.952.172	17,75	24,03	8.123.145	17,18
2009	7.041.935	14,11	75,42	2.295.350	17,58	24,58	9.337.285	14,95
2010	7.766.068	10,28	74,80	2.616.482	13,99	25,20	10.382.550	11,19
2011	8.497.908	9,42	73,31	3.094.222	18,26	26,69	11.592.130	11,65
2012	8.969.820	5,55	72,54	3.396.356	9,76	27,46	12.366.176	6,68
Total 2002-2012	60.073.025	340,30	76,70	18.248.068	1088,73	23,30	78.321.093	507,02
Relación final/ inicio ^c	4,40			11,89			6,07	

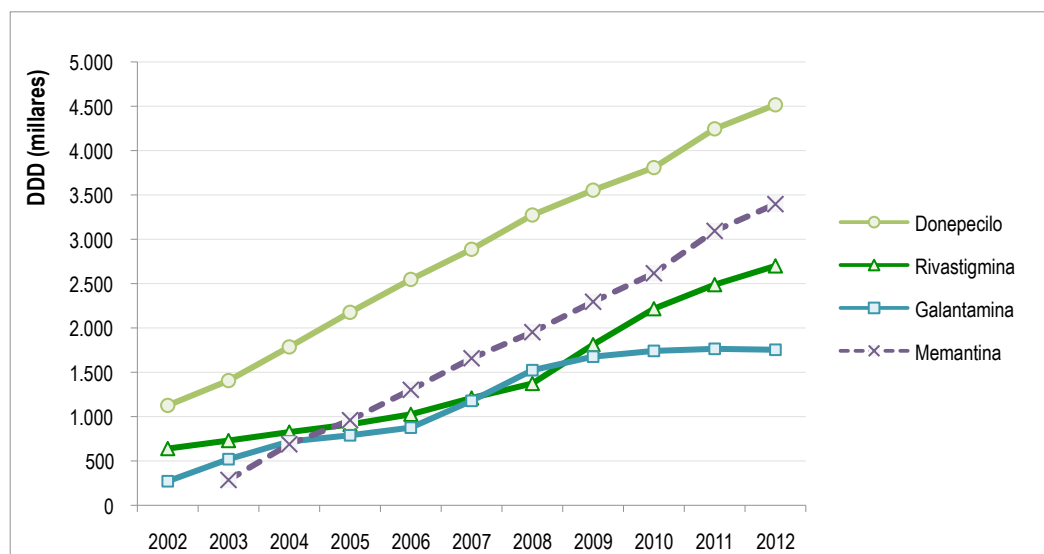
DDD: Dosis diarias definidas, NC: No comercializada

^a Δ (%) : incremento en porcentaje, de cada año respecto al anterior. En el total, incremento acumulado de 2012 respecto al inicio de periodo (2002 en anticolinesterásicos -TFD y 2003 en memantina).

^b%TFD: Porcentaje sobre el total de fármacos específicos para la demencia (anticolinesterásicos + memantina)

^cRelación 2012/2002 en el caso de anticolinesterásicos-TFD y 2012/2003 en caso de memantina

Figura 4.1. Evolución del consumo de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad de Madrid de 2002 a 2012, en dosis diarias definidas (DDD)



DDD: Dosis diarias definidas

4.3.2. Evolución del coste de fármacos específicos para la demencia

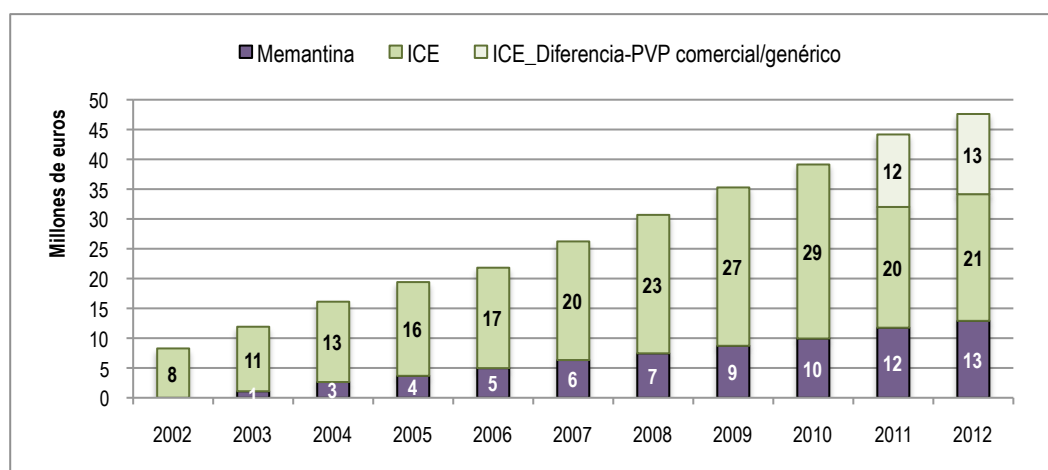
En el año 2012 se consumieron 12,3 millones de DDD de fármacos específicos para la demencia, 10,3 millones más que en el año 2002 (tabla 4.1). El coste anual estimado pasaría de 8,2 millones de euros en 2002 a 47,6 millones en 2012, multiplicándose por 5,7. En las figuras 4.2 y 4.3 se representa la evolución del coste, con la reducción anual en 2011 y 2012 que podría atribuirse a la sustitución de fórmulas comerciales por fármacos genéricos o precios de referencia. Si se considera los principios activos afectados: donepecilo a partir de 2011 y rivastigmina a partir de 2012, la reducción del coste anual atribuible a la utilización exclusiva de genéricos sería de 12 millones de euros en 2011 y 13 millones en 2012, y el coste final anual en 2012 llegaría a 34 millones (tabla 4.2), cuádruplicándose respecto al inicio de periodo. El coste total en los once años de estudio oscilaría entre 300 o 275 millones de euros, según se considere en 2011 y 2012 fármaco comercial o genérico.

Tabla 4.2. Estimación del coste de fármacos específicos para la demencia en 2011 y 2012 en la Comunidad Autónoma de Madrid, según utilización o no de fármacos genéricos

	2011			2012		
	Forma comercial	Forma genérica	Diferencia	Forma comercial	Forma genérica	Diferencia
Donepecilo	17.151.082	7.429.305	9.721.777	18.652.344	7.903.536	10.748.808
Rivastigmina	9.032.141	6.593.712	2.438.429	9.853.540	7.153.940	2.699.600
Total ICE	32.411.548	20.251.342	12.160.206	34.697.200	21.248.792	13.448.408
Total fármacos	44.169.591	32.009.385	12.160.206	47.603.353	34.154.945	13.448.408

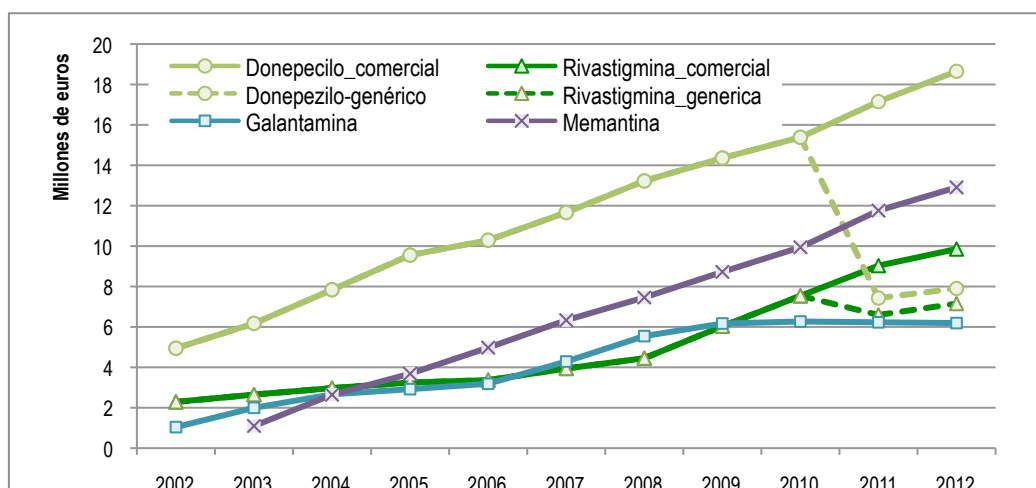
ICE: anticolinesterásicos

Figura 4.2. Estimación de la evolución del coste de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2012 en la Comunidad de Madrid



ICE_Diferencia-PVP comercial/genérico: Diferencia de precio entre usar marca comercial o genérica

Figura 4.3. Estimación de la evolución del coste de fármacos específicos para la demencia de 2002 a 2012 en la Comunidad de Madrid, por principios activos



4.3.3. Perfil de consumo de fármacos por grupos de edad y sexo

Ajustando por grupos de edad los datos de consumo en el año 2012, un 2,42 % (IC95% 2,39-2,45) de los mayores de 65 años consumieron anticolinesterásicos y un 0,90 % (IC95% 0,88-0,92) memantina. El consumo aumentó con la edad en ambos grupos de fármacos, hasta llegar a 5,84 % (IC95% 5,68-6,00) de anticolinesterásicos y 2,33 % (IC95% 2,23-2,43) de memantina en el grupo de 86-90 años, disminuyendo a partir de esa edad (tabla 4.3 y figura 4.4). Este perfil de consumo fue similar en todos los principios activos (figura 4.5).

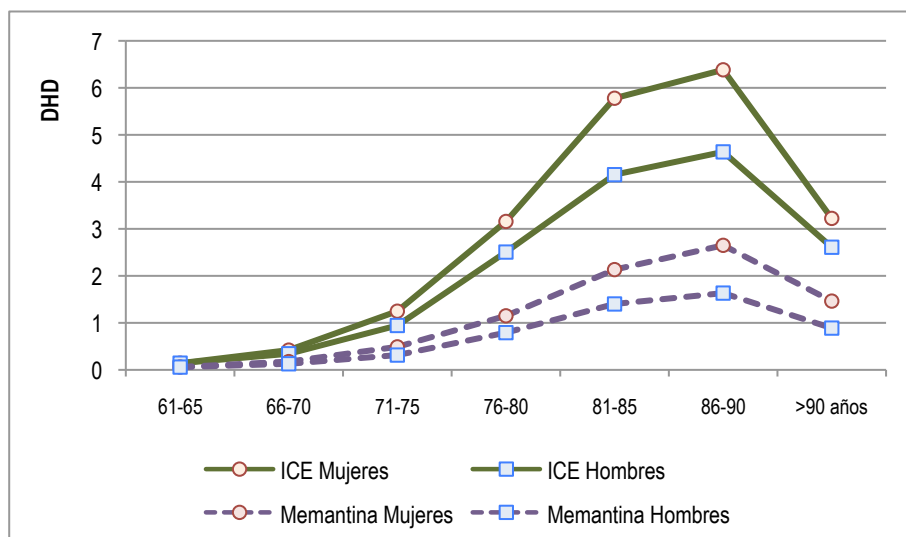
Tabla 4.3. Distribución del consumo de anticolinesterásicos y memantina en la Comunidad de Madrid en 2012 por grupos de edad

Grupo de edad	Población	DDD ICE	DDD Memantina	DHD ICE	DHD Memantina
51-55 años	400.388	15.368	6.412	0,01	<0,01
56-60 años	330.706	60.865	32.648	0,05	0,03
61-65 años	305.295	158.585	66.324	0,14	0,06
66-70 años	258.342	362.895	145.866	0,38	0,15
71-75 años	203.281	827.404	306.450	1,12	0,41
76-80 años	192.145	2.026.917	703.456	2,89	1,00
81-85 años	142.660	2.697.101	970.434	5,18	1,86
86-90 años	81.317	1.733.167	692.378	5,84	2,33
>90 años	40.147	450.817	194.378	3,08	1,33
Total >70 años	659.550	7.735.406	2.867.096	3,13	1,16
Total >65 años	917.892	8.098.301	3.012.962	2,42	0,90
Total >60 años	1.223.188	8.256.885	3.079.286	1,85	0,69

DDD: Dosis diaria definida; DHD: Dosis diaria definida por 100 habitantes/ día; ICE (anticolinesterásicos)

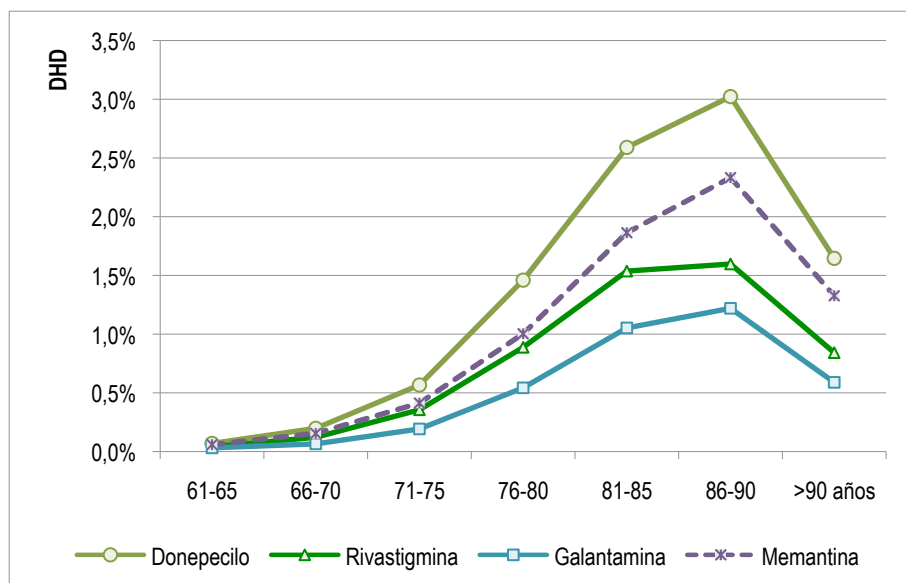
El aumento de consumo con la edad y la caída a partir de los 90 años se dio en los dos grupos de fármacos tanto en hombres como en mujeres (figura 4.4, tabla 4.4).

Figura 4.4. Distribución del consumo de anticolinesterásicos y memantina en la Comunidad de Madrid en 2012 por grupos de edad y sexo en dosis por habitante y día



DHD: Dosis diaria definida por 100 habitantes/ día; ICE: anticolinesterásicos

Figura 4.5. Consumo de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad de Madrid en 2012. Distribución de principios activos según grupos de edad en dosis por habitante y día



DHD: Dosis diaria definida por 100 habitantes/ día

Tabla 4.4. Distribución del consumo de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad de Madrid en 2012 por grupos de edad y sexo

Grupo de edad	DHD Donepecilo		DHD Rivastigmina		DHD Galantamina		DHD Anticolinesterásicos		DHD Memantina	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
51-55 años	0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01	0,01	0,01	<0,01	<0,01
56-60 años	0,02	0,03	0,01	0,02	0,01	0,01	0,05	0,05	0,03	0,03
61-65 años	0,07	0,07	0,05	0,04	0,03	0,03	0,14	0,14	0,06	0,06
66-70 años	0,16 ^a	0,23 ^a	0,12	0,13	0,07	0,06	0,34 ^a	0,42 ^a	0,13	0,18
71-75 años	0,44 ^a	0,66 ^a	0,32	0,38	0,18 ^a	0,20 ^a	0,94 ^a	1,25 ^a	0,31 ^a	0,49 ^a
76-80 años	1,19 ^a	1,65 ^a	0,81 ^a	0,94 ^a	0,51 ^a	0,57 ^a	2,51 ^a	3,16 ^a	0,79 ^a	1,15 ^a
81-85 años	1,95 ^a	2,96 ^a	1,30 ^a	1,68 ^a	0,91 ^a	1,14 ^a	4,15 ^a	5,78 ^a	1,40 ^a	2,13 ^a
86-90 años	2,31 ^a	3,35 ^a	1,28 ^a	1,74 ^a	1,04 ^a	1,30 ^a	4,64 ^a	6,38 ^a	1,63 ^a	2,65 ^a
>90 años	1,38 ^a	1,73 ^a	0,76	0,87	0,46 ^a	0,63 ^a	2,61 ^a	3,22 ^a	0,89 ^a	1,46 ^a
Total >70 años	1,21 ^a	1,90 ^a	0,78 ^a	1,05 ^a	0,53 ^a	0,70 ^a	2,52 ^a	3,65 ^a	0,84 ^a	1,41 ^a
Total >65 años	0,87 ^a	1,47 ^a	0,57 ^a	0,81 ^a	0,38 ^a	0,53 ^a	1,83 ^a	2,82 ^a	0,61 ^a	1,10 ^a
Total >60 años	0,65 ^a	1,15 ^a	0,43 ^a	0,63 ^a	0,29 ^a	0,42 ^a	1,37 ^a	2,20 ^a	0,4 ^a	0,86 ^a

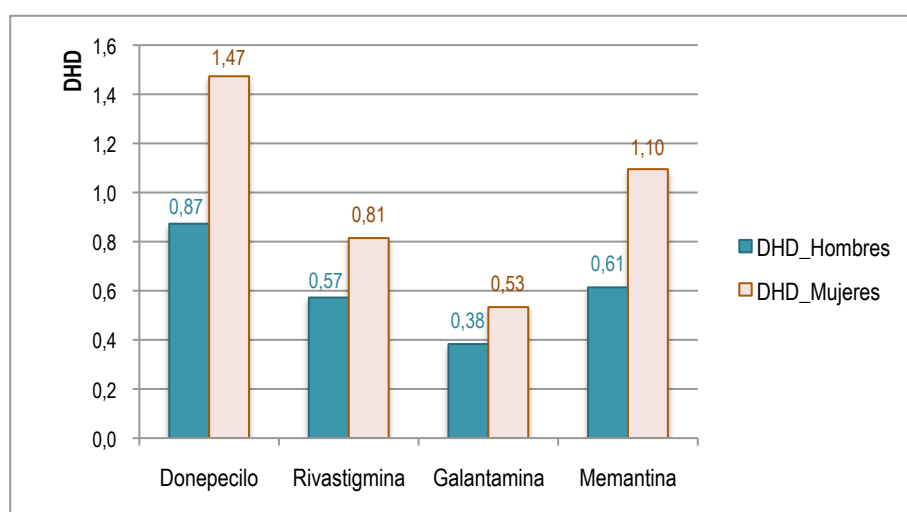
DHD: Dosis diaria definida por 100 habitantes/ día

^aDiferencias significativas (p<0,05) en ese tramo entre hombres y mujeres

Por sexo, hubo un mayor consumo en mujeres. Considerando los mayores de 65 años, un 2,82 % (IC95% 2,78-2,87) de mujeres consumieron anticolinesterásicos frente a un 1,83 % (IC95% 1,79-1,87) de hombres. La memantina fue consumida en un 1,10 % (IC95% 1,07-1,12) de mujeres frente a un 0,61 % (IC95% 0,59-0,64) de hombres. Hubo diferencias significativas de consumo entre ambos sexos a partir de los 65 años en los anticolinesterásicos y a partir de los 71 años en la memantina (tabla 4.4). No se encontraron diferencias en los menores de 65 años.

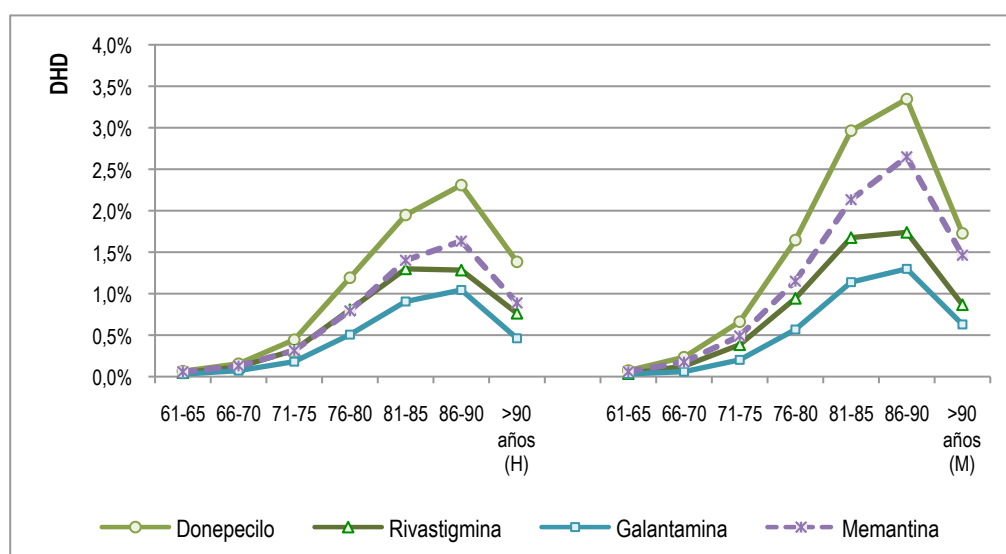
El principio activo más utilizado en 2012 tanto en hombres como en mujeres, en todas las edades, fue el donepecilo y el que menos la galantamina (figuras 4.6 y 4.7). La memantina fue el segundo fármaco más usado en ambos; en hombres tuvo un porcentaje de uso muy similar a la rivastigmina (figura 4.7, tabla 4.4).

Figura 4.6. Consumo de fármacos específicos para la demencia en mayores de 65 años en la Comunidad de Madrid en 2012. Distribución según sexo en dosis por habitante y día



DHD: Dosis diaria definida por 100 habitantes/ día

Figura 4.7. Consumo de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad de Madrid en 2012. Distribución según edad y sexo en dosis por habitante y día



H: hombres; M: mujeres; DHD: Dosis diaria definida por 100 habitantes/ día

4.4. DISCUSIÓN

El consumo global de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad autónoma de Madrid (CAM) aumentó una media de 50% anual de 2002 a 2012, pasando de un incremento anual medio del 48% en los seis primeros años (2002-2007) a un 15% en los últimos 6 años (2007-2012). Comparando periodos de tiempo similares, el aumento de consumo en la Comunidad de Madrid es mayor que en otros estudios realizados en nuestro país con el mismo método de análisis. Así, hubo un aumento de consumo en dosis diarias definidas (DDD) del 102% (25% anual) de 2004 a 2008 frente al 46% (11,5% anual) en Castilla la Mancha, en un estudio que incluía Ginkgo Biloba (Criado-Alvarez JJ, 2010) y un aumento del 101% (20 % anual) de 2006 a 2011 frente al 60% (12% anual) que aumentó en ese periodo en la Comunidad Autónoma Vasca (Villanueva G, 2012), en un estudio realizado en mayores de 60 años.

El donepecilo es el principio activo más utilizado en la Comunidad de Madrid a lo largo de todo el periodo estudiado, tendencia observada también en otros estudios nacionales (Villar Fernández I, 2007);(Criado-Alvarez JJ, 2010);(Bonis Sanz J, 2013);(Portela Romero M, 2005);(Tapias Merino E, 2005), e internacionales (Mucha L, 2008);(Truter I, 2010);(Sakshaug S, 2013), y que se ha relacionado con la comodidad de uso y menores efectos secundarios (Birks J, 2006). No obstante, en la bibliografía hay importante variabilidad en la proporción y en la tendencia de uso de los diferentes principios activos (Criado-Alvarez JJ, 2010);(Villanueva G, 2012);(Tapias Merino E, 2005);(Villar-Fernández I, 2009).

El estancamiento del consumo de galantamina coincide con el aumento del uso de rivastigmina. Este aumento de rivastigmina en los últimos años se ha observado también en otros estudios de consumo (Villanueva G, 2012);(Sakshaug S, 2013) y puede explicarse por la aparición en noviembre 2008 de parches transdérmicos de rivastigmina.

La indicación de memantina para la demencia moderada y avanzada haría suponer un perfil de prescripción con una curva de uso más desplazada hacia edades más avanzadas que la de los anticolinesterásicos. Sin embargo, el perfil de uso de la memantina por grupos de edad en 2012 es similar al de los anticolinesterásicos, lo que podría indicar su utilización en los mismos estadios evolutivos de la demencia, bien como tratamiento único en pacientes que tienen contraindicación para usar anticolinesterásicos o bien utilizada en tratamiento combinado, hipótesis que precisaría otro diseño de estudio para su comprobación.

En 2012, último año de estudio, el consumo por habitante y día en mayores de 65 años fue de un 2,82 % con anticolinesterásicos y de 1,10% con memantina. Dado que en algunos pacientes el tratamiento se utiliza de forma combinada, hay que asumir que algo menos del 3,92% de los mayores de 65 años consumen fármacos específicos para la demencia (prevalencia de consumo). A pesar del progresivo incremento de consumo en la década previa, esta cifra es inferior a lo esperable, si se compara con la prevalencia de enfermedad de Alzheimer (4,6%) (García García FJ, 2001) o demencia (5,8%-7,6%) (García García FJ, 2001);(Bermejo-Pareja F, 2009) en mayores de 65 años encontrada en estudios poblacionales realizados en nuestro entorno más cercano. La diferencia es más acusada si consideramos únicamente los mayores de 70 años, ya que el consumo en este grupo de edad de un 3,13% de anticolinesterásicos y un 1,16% de memantina indicaría que menos de 4,29% de los mayores de 70 años consumen estos fármacos, mientras que la prevalencia de demencia en ese grupo de edad es muy superior (de Pedro-Cuesta J, 2009).

El mayor consumo en mujeres a partir de los 65 años, tanto en los anticolinesterásicos como en memantina, puede explicarse por la mayor prevalencia de demencia en mujeres. También el aumento de consumo con la edad, al aumentar con ella la prevalencia de demencia. Sin embargo, hay una caída de consumo en

edades más avanzadas, observada también en otros estudios en población general (Villar Fernández I, 2008) y en pacientes institucionalizados (López Mongil R, 2009); (Parsons C, 2011) y podría explicarse tanto porque en nonagenarios no continúa el aumento exponencial de la prevalencia de demencia (Carrillo-Alcalá ME, 2008) como por una posible limitación del esfuerzo terapéutico (por comorbilidad, potencial toxicidad, demencia muy avanzada) que condicione la retirada y/o menor uso de estos fármacos en este grupo de edad (Rodríguez D, 2012).

En otros estudios (Villar Fernández I, 2008) se ha señalado un consumo de los diferentes principios activos varía según el sexo y la edad, lo que puede indicar perfil de prescripción ligado al sexo. Confirmar diferencias de género en la prescripción de estos fármacos requeriría estudios complementarios de consumo en pacientes con demencia, para comprobar si las diferencias persisten tras ajuste por subtipo de demencia y por fase evolutiva de la misma, ya que ambas circunstancias pueden condicionar el principio activo a utilizar.

El coste de anticolinesterásicos y memantina ha ido aumentando desde su comercialización debido al progresivo aumento de consumo, ya que el precio se ha mantenido sin grandes variaciones. El porcentaje que estos fármacos suponen sobre el gasto farmacéutico de recetas dispensadas de la Comunidad autónoma de Madrid («Ministerio de Sanidad. Facturación Recetas», 2013) también aumentó según nuestros resultados desde el 1,31% en 2003 al 3,04% en 2010, en línea con lo reflejado en la Comunidad autónoma Vasca (de 2,27% en 2006 a 3,39% en 2011) (Villanueva G, 2012).

En la Comunidad de Madrid, este porcentaje sigue aumentando a partir de 2011 a pesar del freno del coste de estos fármacos por la entrada en vigor de las presentaciones genéricas, de modo que en 2011 con un gasto en recetas que llegó a 1.185 millones de euros, el coste estimado de estos fármacos supondría el 3,73% del total del coste (2,70% considerando donepecilo solo en uso genérico); en 2012,

con un gasto en recetas de 1.057 millones, el porcentaje del gasto estimado que suponen estos fármacos sube a 4,50 % (3,23% en caso de utilización de genéricos) («Ministerio de Sanidad. Facturación Recetas», 2013) .

En contrapartida al aumento del coste, un uso adecuado de anticolinesterásicos y/o memantina, podría contribuir a disminuir el uso indiscriminado de otros fármacos utilizados para el deterioro cognitivo y demencia (como Ginkgo biloba, piracetam o citicolina), que no han demostrado ningún beneficio en el control de síntomas de los pacientes con demencia.

Este estudio presenta algunas limitaciones derivadas de su propia naturaleza. Así, los datos de consumo de anticolinesterásicos y memantina son referidos a la población total, sin referencia a personas con diagnóstico confirmado de demencia.

No se han contemplado en el estudio las prescripciones que pudieran haberse dado con receta privada o de regímenes especiales como MUFACE (Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado), MUGEJU (Mutualidad General Judicial) o ISFAS (Instituto Social de las Fuerzas Armadas). Tanto en el número de recetas como en población, no afectaría a la validez interna de los datos por su escaso número (0,87%) en relación a la población de la Comunidad de Madrid cubierta por el Sistema Nacional de Salud («Consulta Interactiva del SNS» 2014).

La utilización de las DDD para el estudio tiene las limitaciones inherentes a este tipo de indicador, unidad técnica de medida que no refleja necesariamente la dosis diaria realmente prescrita («AEMPS, observatorio» 2013); («WHOC - ATC/DDD Index» 2014). Las presentaciones comerciales no se ajustan completamente a la DDD. Por ejemplo, en el caso de donepezilo, la DDD es 7,5 mg (dosis intermedia entre las dos dosis comercializadas, 5 y 10 mg). Además, puede haber ajuste de dosis según tolerancia del paciente y/o enfermedades intercurrentes como insuficiencia renal. No obstante al estar indicados únicamente en la demencia y estar su uso muy protocolizado, reflejan el consumo con bastante fiabilidad.

La estimación de costes se ha realizado asumiendo un consumo similar de todas las presentaciones comerciales existentes (comprimidos, solución, parches) en cada año, siendo probable que haya más tendencia hacia el mayor uso de alguna sobre otra. No obstante, aunque hay diferencia en el precio de los diferentes envases comerciales, no varía tanto el precio por DDD de los mismos, que es el que se ha calculado para el estudio. La mínima variación de precio de las DDD de cada principio activo a lo largo de los once años, antes de la aparición de genéricos, avala el método utilizado.

Los datos obtenidos, de dispensación de anticolinesterásicos y memantina con receta oficial a través de la oficina de farmacia, no aseguran completamente el cumplimiento terapéutico por parte del paciente pero, al ser fármacos que precisan indicación en consulta especializada y sello de inspección médica, tienen bastante fiabilidad en cuanto a representar el consumo real. Esto, junto al hecho de disponer de todos los datos del consumo financiado por el Sistema Nacional de Salud y la coherencia de los resultados encontrados, permite afirmar que los datos reflejan fielmente la tendencia de consumo de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad de Madrid.

La comercialización de estos fármacos en presentaciones genéricas a partir de 2011, así como la entrada en vigor de diferentes medidas normativas de racionalización del gasto farmacéutico encaminadas a controlar el gasto farmacéutico, como la prescripción por principio activo («Disposición 14021_BOE 200,2011») o las modificaciones sobre el sistema de precios de referencia, normas ya vigentes en 2013, podrá reducir temporalmente su coste y frenar el aumento progresivo del gasto.

Sin embargo, es previsible un aumento de pacientes con demencia por el envejecimiento poblacional junto con un progresivo crecimiento del porcentaje de pacientes con demencia tratados. Ambas circunstancias hacen esperar que continúe

la tendencia de aumento de consumo de anticolinesterásicos y memantina encontrada en este estudio y, siendo así, que el coste de estos fármacos vuelva a aumentar en unos años. Por ello será importante continuar con estudios de coste-beneficio que analicen el papel de los anticolinesterásicos y la memantina en el control de los síntomas en las diferentes fases de la demencia, valorando sobre todo su posible contribución en la disminución del uso de neurolépticos y en el retraso de la progresión de la enfermedad y la institucionalización.

5. PREVALENCIA DE USO DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y SU EVOLUCIÓN TEMPORAL: UN ESTUDIO DESCRIPTIVO CON LA BASE DE DATOS DE ATENCIÓN PRIMARIA BIFAP

Basado en la publicación:

Bonis Sanz J, de Hoyos Alonso MC, Llorente García A, Gil García M, Montero Corominas D, de Abajo Iglesias F. Prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su evolución temporal: un estudio descriptivo con la base de datos de atención primaria BIFAP. *Alzheimer Real Invest Demenc*. 2013;54:20-7.

Disponible en: <http://www.revistaalzheimer.com/PDF/coberta54.pdf>

<http://www.revistaalzheimer.com/index.php?idRevista=39>

5. PREVALENCIA DE USO DE FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Y SU EVOLUCIÓN TEMPORAL: UN ESTUDIO DESCRIPTIVO CON LA BASE DE DATOS DE ATENCIÓN PRIMARIA BIFAP

5.1. INTRODUCCIÓN

El abordaje asistencial del paciente con demencia debe realizarse desde una perspectiva global, con el objetivo de retrasar la progresión del deterioro cognitivo y funcional, minimizar los trastornos emocionales y de conducta y mejorar la calidad de vida del paciente y sus cuidadores (Coll de Tuero G, 2011). Para conseguirlo, es necesario implicar a profesionales de diferentes niveles asistenciales, incluida la Atención Primaria (AP) donde puede realizarse un seguimiento longitudinal e integral y aplicarse medidas no farmacológicas fundamentales en estos pacientes. El tratamiento farmacológico, específico y sintomático, ayuda a conseguir estos objetivos.

El tratamiento específico para la demencia solo puede indicarse actualmente en el segundo nivel asistencial, pero es en Atención Primaria donde se realiza el seguimiento del paciente, vigilando tolerancia y efectos secundarios y continuando con la prescripción mientras esté indicada. Teniendo en cuenta la cobertura universal de la asistencia sanitaria, el uso de estos fármacos en Atención Primaria puede ser un buen reflejo del uso poblacional, permitiendo ver la evolución en la tendencia de prescripción de estos fármacos y comprobar la proporción de pacientes con demencia tratados según las guías de práctica clínica.

La identificación del diagnóstico del paciente en la historia clínica es necesaria para realizar un correcto manejo de estos pacientes y sus familias. Estudiarlo permite detectar fallos que puedan corregirse para poder conseguir estos objetivos de forma adecuada.

5.2. PACIENTES Y MÉTODOS

En este estudio se analiza la prescripción de los fármacos para la demencia en el ámbito de la Atención Primaria, en población general y en los pacientes con diagnóstico de demencia registrado en su historia clínica, comprobando la tendencia de uso en diez años y el perfil de tratamiento según sexo o edad. Se comprueba además la evolución del registro de demencia en las historias clínicas en este periodo.

Se realizó un estudio descriptivo de base poblacional en personas de 65 o más años atendidas en los centros de salud de Atención Primaria. Como fuente de datos se utilizó la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP), versión 2011, seleccionando entre los años 2002 y 2011 aquellos pacientes atendidos con 65 o más años cumplidos a 31 de diciembre, y con al menos un día de seguimiento durante cada año de estudio.

Las características de la base BIFAP se explican con más detalle en la introducción y en la metodología general (capítulos 1 y 3) .

Se analizaron los diagnósticos de demencia reflejados en las historias y el tratamiento con anticolinesterásicos o memantina. Como variables asociadas a ambos, el año de estudio, el sexo y la edad agrupada en 8 categorías (65-69 años, 70-74 años, 75-79 años, 80-84 años, 85-89 años, 90-94 años, 95-99 años y más de 100 años).

La **prevalencia de diagnóstico de demencia** registrado en Atención Primaria (objetivo 3) se calculó identificando cada año como pacientes con demencia a aquellos ≥ 65 años que tenían registrado en su historia clínica un episodio con el código CIAP "P70 Demencia" datado en el año de estudio o en años previos.

En la fórmula del cálculo (apartado 3.5.3 de Pacientes y métodos general) se utilizó como numerador los pacientes con diagnóstico de demencia y como denominador el número total de pacientes ≥ 65 años con algún día de seguimiento ese año. Se calcularon además las prevalencias específicas por sexo y grupos de edad.

Las **prescripciones de fármacos específicos para la demencia en Atención Primaria** (objetivos 4 y 5) se calcularon identificando a lo largo de cada año de estudio el uso de anticolinesterásicos (ICE) y memantina en ≥ 65 años, entre la población general (T_{ICE_BIFAP} y T_{mem_BIFAP}) y entre los pacientes con diagnóstico de demencia [$T_{ICE_BIFAP\ (DEM)}$ y $T_{mem_BIFAP\ (DEM)}$], por grupos farmacológicos y para cada principio activo por separado, estratificando por sexo y edad.

El tratamiento combinado (T_{comb_BIFAP} y $T_{comb_BIFAP\ (DEM)}$) se calculó comprobando la población ≥ 65 años y los pacientes con demencia que recibieron en el mismo año ambos grupos de fármacos (recetas de anticolinesterásico y memantina).

La proporción de personas con demencia tratadas (T_{DEM_BIFAP}) cada año se calculó identificando las que usaron en el año de estudio uno de los dos grupos farmacológicos (algún anticolinesterásico o memantina).

En el cálculo, se usó como numerador el uso de fármacos y en el denominador el número de pacientes con algún seguimiento ese año. El método y fórmulas utilizadas se explican en el apartado 3.5.4 de metodología general.

Se calcularon los intervalos de confianza al 95% de las prevalencias obtenidas y en las comparaciones de proporciones se utilizó el test de la X^2 de Pearson.

En los resultados de este capítulo se refleja el tipo de tratamiento utilizado en los pacientes: monoterapia con anticolinesterásicos o memantina, o tratamiento combinado. Se calcularon también los porcentajes de uso de anticolinesterásicos (solos o combinados) y memantina (sola o combinada) para poder compararlos con los resultados de facturación en farmacia obtenidos en la base Farm@drid.

5.3. RESULTADOS

El número de pacientes activos de ≥ 65 años con datos disponibles en BIFAP oscila entre los 248.568 en 2002 y los 444.241 en 2005. El 59,8% eran mujeres (tabla 5.1).

Tabla 5.1 . Evolución de la prevalencia de demencia de 2002 a 2011 en la base de datos BIFAP según sexo, para ≥ 65 años

Año	Población BIFAP (N)			Prevalencia de demencia (IC 95%)		
	Ambos sexos	Hombres	Mujeres	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
2002	248.568	99.450	149.118	2,97 (2,90 - 3,04)	2,08 (1,99 - 2,17)	3,56 (3,47 - 3,65)
2003	361.342	145.556	215.786	3,23 (3,17 - 3,29)	2,24 (2,16 - 2,32)	3,90 (3,82 - 3,98)
2004	415.706	166.606	249.100	3,43 (3,37 - 3,49)	2,41 (2,34 - 2,48)	4,11 (4,03 - 4,19)
2005	444.241	178.258	265.983	3,61 (3,56 - 3,66)	2,57 (2,50 - 2,64)	4,30 (4,22 - 4,38)
2006	427.499	171.141	256.358	3,74 (3,68 - 3,80)	2,63 (2,55 - 2,71)	4,48 (4,40 - 4,56)
2007	412.083	164.512	247.571	3,97 (3,91 - 4,03)	2,80 (2,72 - 2,88)	4,75 (4,67 - 4,83)
2008	383.074	153.048	230.026	4,05 (3,99 - 4,11)	2,83 (2,75 - 2,91)	4,85 (4,76 - 4,94)
2009	351.628	140.917	210.711	4,12 (4,05 - 4,19)	2,79 (2,70 - 2,88)	5,00 (4,91 - 5,09)
2010	343.261	138.556	204.705	4,15 (4,08 - 4,22)	2,77 (2,68 - 2,86)	5,08 (4,98 - 5,18)
2011	270.470	110.319	160.151	4,17 (4,09 - 4,24)	2,77 (2,67 - 2,87)	5,13 (5,02 - 5,24)

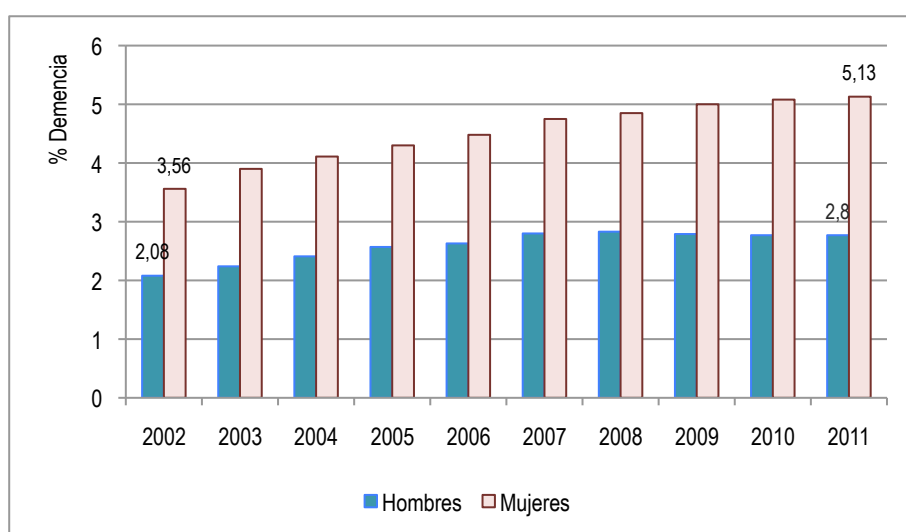
BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria; N: número de personas (población)

5.3.1. Prevalencia de diagnóstico de demencia en las historias clínicas

La prevalencia de demencia registrada en las historias clínicas en ≥ 65 años aumentó del 2.97% (IC95% 2.90%-3.04%) en 2002 al 4.17% (IC95% 4.09%-4.24%) en 2011 ($p < 0.001$). El aumento fue estadísticamente significativo tanto en hombres como en mujeres (tabla 5.1, figura 5.1).

En todos los años de estudio la prevalencia de demencia fue mayor en mujeres, de forma significativa, aumentando la diferencia al avanzar el periodo de estudio: un 3,56 % frente a 2,08 en el año 2002, 5.13% en mujeres vs 2.77% en hombres, $p < 0.001$ para el año 2011) (tabla 5.1, figura 5.1).

Figura 5.1. Evolución de la prevalencia de demencia de 2002 a 2011 en ≥ 65 años según sexo, en la base de datos BIFAP



La prevalencia de demencia registrada en atención primaria aumenta con la edad en ambos sexos hasta los 94 años, descendiendo a partir de entonces. Es mayor en mujeres en todos los grupos de edad, de forma más evidente a partir de los 75 años (tabla 5.2, figura 5.2).

Figura 5.2. Prevalencia de demencia en ≥ 65 años según grupo de edad y sexo en la base de datos BIFAP, para el año 2011

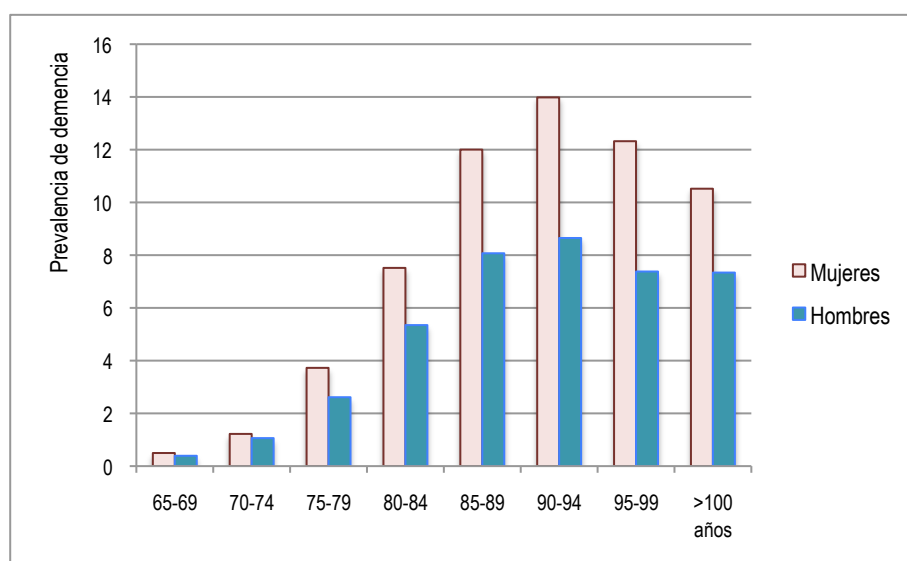


Tabla 5.2. Prevalencia de demencia registrada en la base de datos BIFAP para ≥ 65 años, en el año 2011 según grupo de edad y sexo

Grupo de edad	Población de estudio			Prevalencia de demencia (IC 95%)		
	Ambos	Hombres	Mujeres	Ambos	Hombres	Mujeres
65-69	70.990	33170	37820	0,45 (0,40 - 0,50)	0,39 (0,32 - 0,46)	0,50 (0,43 - 0,57)
70-74	51.433	23260	28173	1,15 (1,06 - 1,24)	1,06 (0,93 - 1,19)	1,22 (1,09 - 1,35)
75-79	53.849	22580	31269	3,26 (3,11 - 3,41)	2,61 (2,40 - 2,82)	3,73 (3,52 - 3,94)
80-84	44.113	16680	27433	6,70 (6,46 - 6,93)	5,35 (5,01 - 5,69)	7,52 (7,20 - 7,83)
85-89	30.405	9701	20704	10,75 (10,40 - 11,10)	8,07 (7,53 - 8,61)	12,00 (11,56 - 12,45)
90-94	13.988	3.653	10.335	12,59 (12,04 - 13,14)	8,65 (7,74 - 9,56)	13,98 (13,31 - 14,65)
95-99	4.685	1.057	3.628	11,21 (10,30 - 12,11)	7,38 (5,80 - 8,96)	12,32 (11,25 - 13,39)
>100	1.007	218	789	9,83 (7,99 - 11,67)	7,34 (3,88 - 10,80)	10,52 (8,38 - 12,66)
Todos	270.470	110319	160151	4,17 (4,09 - 4,24)	2,77 (2,67 - 2,86)	5,13 (5,02 - 5,24)

5.3.2. Tratamiento con anticolinesterásicos y memantina en población general

El porcentaje de población ≥ 65 años tratada con fármacos específicos para la demencia aumentó del 0,86% en 2002 (monoterapia con anticolinesterásicos) al 2,40% en 2011 (de ellos, 1,68% estaban tratados con anticolinesterásicos, 0,35 % con memantina y 0,37% con ambos). Los anticolinesterásicos fueron los fármacos más utilizados, duplicándose su uso del inicio al final del periodo estudiado. La memantina se quintuplicó, y se usó en porcentaje similar como monoterapia o de forma combinada (tabla 5.3, figura 5.3).

Tabla 5.3. Tendencia del uso de fármacos para la demencia en población ≥ 65 años en la base de datos BIFAP, según sexo

Año	Ambos sexos			Hombres			Mujeres		
	ICE ^a	Memantina ^a	Combinado ^b	ICE ^a	Memantina ^a	Combinado ^b	ICE ^a	Memantina ^a	Combinado ^b
2002	0,86	NC		0,61	NC		1,02	NC	
2003	0,99	0,07	0,08	0,70	0,05	0,05	1,18	0,08	0,09
2004	1,12	0,15	0,11	0,85	0,10	0,08	1,30	0,19	0,13
2005	1,24	0,21	0,15	0,94	0,13	0,10	1,44	0,26	0,18
2006	1,36	0,29	0,20	1,07	0,18	0,14	1,55	0,36	0,24
2007	1,49	0,34	0,25	1,15	0,21	0,19	1,71	0,43	0,30
2008	1,58	0,36	0,28	1,20	0,21	0,20	1,83	0,45	0,33
2009	1,71	0,37	0,33	1,32	0,22	0,23	1,97	0,46	0,40
2010	1,70	0,37	0,36	1,31	0,23	0,25	1,95	0,46	0,45
2011	1,68	0,35	0,37	1,28	0,20	0,26	1,94	0,45	0,46
Relación 2011/2002 ^c	1,95	5,00	4,63	2,10	4,00	5,20	1,90	5,63	5,11

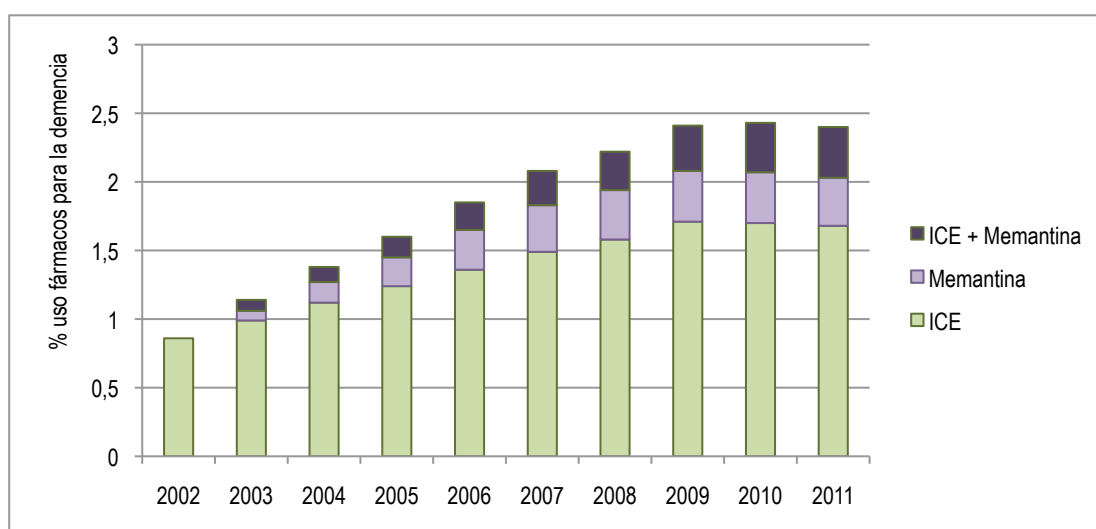
ICE: anticolinesterásicos; NC: no comercializada

^a Tratamiento en monoterapia

^b Tratamiento combinado: ICE + memantina

^c Relación final/ inicio (2003 en caso de memantina)

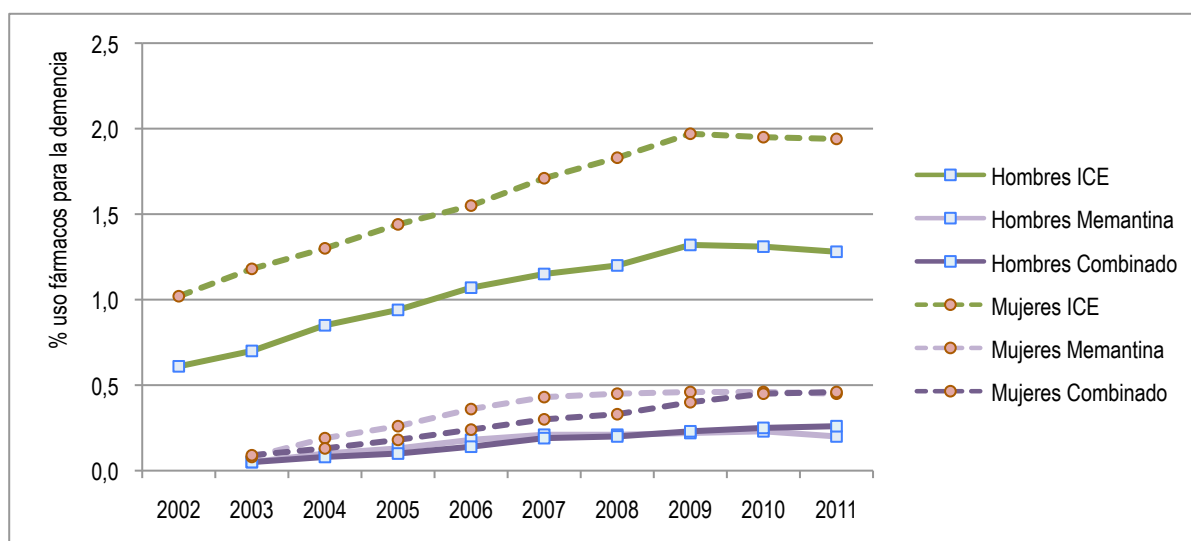
Figura 5.3. Tendencia del uso de fármacos para la demencia en ≥ 65 años en la base de datos BIFAP



ICE: anticolinesterásicos

El uso de las tres opciones terapéuticas en ≥ 65 años fue mayor en mujeres; la tendencia de uso de anticolinesterásicos y tratamiento combinado fue similar en ambos sexos, pero la memantina aumentó proporcionalmente más en mujeres (se multiplicó por 5,6 en mujeres y por 4 en hombres) (tabla 5.3) (figura 5.4).

Figura 5.4. Tendencia del uso de fármacos para la demencia en ≥ 65 años según sexo en la base de datos BIFAP



ICE: anticolinesterásicos; Combinado: tratamiento con ICE + memantina

5.3.3. Tratamiento con anticolinesterásicos y memantina en pacientes con demencia

Ajustando el análisis a los pacientes con demencia (episodio con diagnóstico P70 Demencia), el porcentaje de pacientes tratados aumentó del 23,13% en 2002 (monoterapia con anticolinesterásicos) al 41,12% en 2011 (27,74% de anticolinesterásicos, 7,09% de memantina y 6,29% de tratamiento combinado) (tabla 5.4 y figura 5.5); El tratamiento combinado pasó del 1,69 % en 2003 (6,12% del total de pacientes tratados) al 6,29 % (IC 95% 5,85-6,75) en 2011 (15,30% del total).

Tabla 5.4. Tendencia del tratamiento con fármacos para la demencia en los ≥ 65 años con demencia, según sexo en la base de datos BIFAP

Año	Ambos sexos			Hombres			Mujeres		
	ICE ^a	Memantina ^a	Combinado ^b	ICE ^a	Memantina ^a	Combinado ^b	ICE ^a	Memantina ^a	Combinado ^b
2002	23,13	NC		23,55 ^d	N/A		22,97 ^d	NC	
2003	24,00	1,89	1,69	24,16	2,15 ^d	1,69 ^d	24,14	1,99 ^d	1,83 ^d
2004	25,41	3,94	2,46	26,40 ^d	3,63 ^d	2,46	25,03 ^d	4,07 ^d	2,49
2005	26,01	5,02	2,92	27,56 ^d	4,43 ^d	2,92 ^d	25,44 ^d	5,31 ^d	3,17 ^d
2006	27,08	6,52	3,89	29,85 ^d	6,05 ^d	3,89 ^d	25,99 ^d	6,70 ^d	4,02 ^d
2007	27,50	7,25	4,87	29,50 ^d	6,19 ^d	4,87 ^d	26,57 ^d	7,52 ^d	4,66 ^d
2008	28,05	7,11	4,98	30,03 ^d	6,21 ^d	4,98	27,32 ^d	7,50 ^d	4,92
2009	29,31	7,52	5,59	32,09 ^d	6,83 ^d	5,59 ^d	28,22 ^d	7,72 ^d	5,72 ^d
2010	28,74	7,52	6,07	31,93 ^d	6,93 ^d	6,07 ^d	27,42 ^d	7,59 ^d	6,46 ^d
2011	27,74	7,09	6,29	30,83 ^d	6,59 ^d	6,29	26,61 ^d	7,29 ^d	6,29
Relación 2011/2002 ^c	1,20	3,75	3,72	1,31	3,07	3,72	1,16	3,66	3,44

ICE: anticolinesterásicos; NC: no comercializada

^a Tratamiento en monoterapia

^b Tratamiento combinado: ICE + memantina

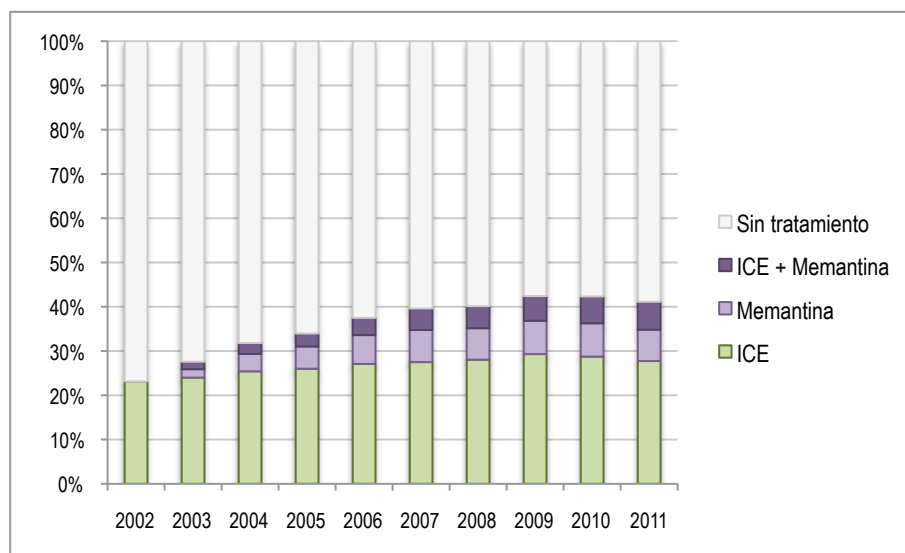
^c Relación final/ inicio (2003 en caso de memantina)

^d hay diferencias significativas anuales entre hombres y mujeres para ICE, memantina o tratamiento combinado

Entre los >65 años con demencia tratados con monoterapia, se utilizaron más los anticolinesterásicos en hombres y la memantina en mujeres, con la excepción del primer año de estudio. El tratamiento combinado fue empleado de forma más

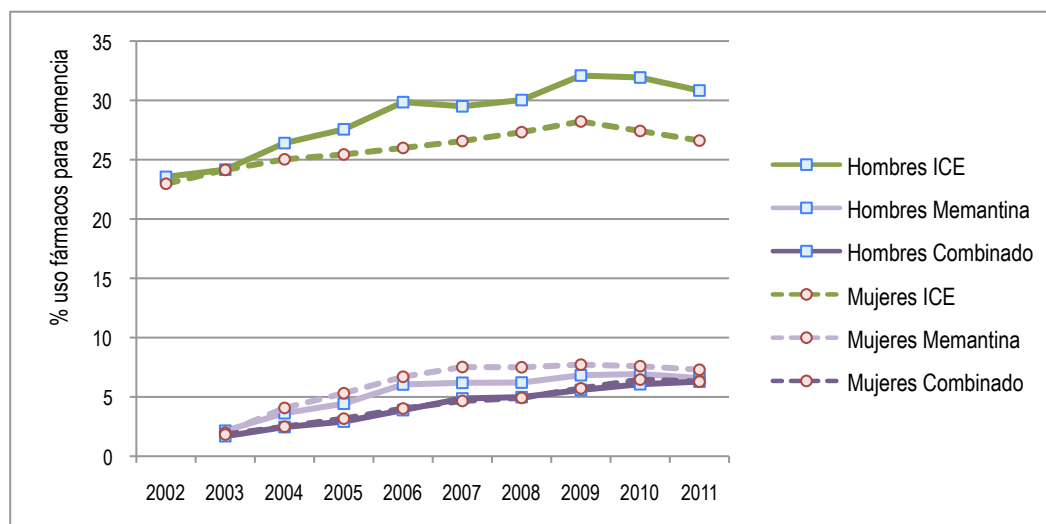
homogénea entre ambos sexos, con alguna pequeña diferencia sin significado clínico (tabla 5.4 y figura 5.6).

Figura 5.5. Tendencia del tratamiento con fármacos para la demencia en los ≥ 65 años con demencia, en la base de datos BIFAP



ICE: anticolinesterásicos

Figura 5.6. Tendencia del tratamiento con fármacos para la demencia en ≥ 65 años con demencia según sexo en la base de datos BIFAP



ICE: anticolinesterásicos; Combinado: tratamiento con ICE + memantina

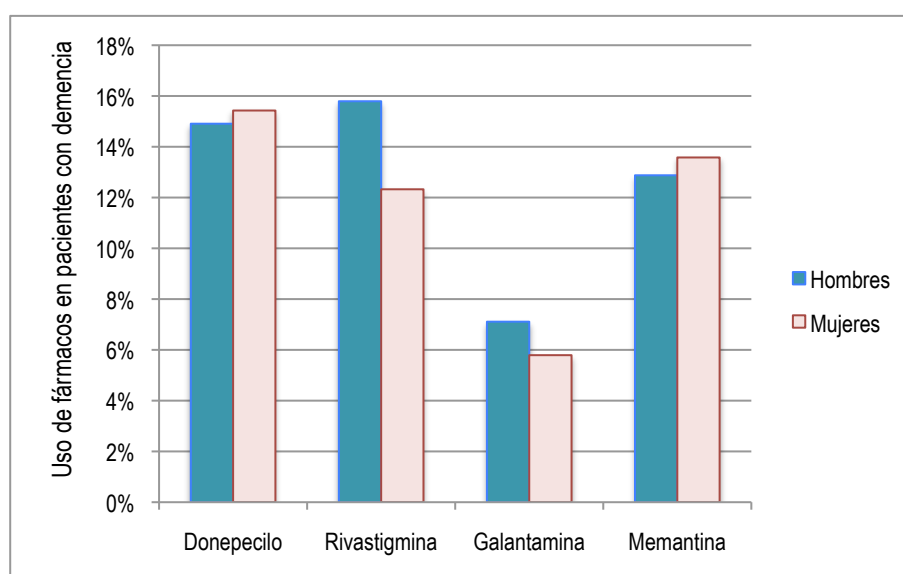
El principio activo más prescrito a pacientes con diagnóstico de demencia fue el donepecilo, seguido de memantina y rivastigmina en porcentajes similares. En la

tabla 5.5 se reflejan los datos para 2011. En las mujeres con demencia hay más prescripción de donepecilo y memantina, mientras que la rivastigmina y la galantamina son más frecuentes en los hombres (figura 5.7).

Tabla 5.5. Uso de fármacos para la demencia según sexo en ≥ 65 años con demencia, en la base de datos BIFAP, en el año 2011

	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
Donepecilo	15,29 (15,15 - 15,43)	14,91 (14,70 - 15,12)	15,43 (15,25 - 15,60)
Rivastigmina	13,26 (13,13 - 13,39)	15,79 (15,58 - 16,01)	12,33 (12,16 - 12,49)
Galantamina	6,15 (6,06 - 6,24)	7,11 (6,96 - 7,26)	5,79 (5,68 - 5,91)
Memantina	13,39 (13,26 - 13,52)	12,88 (12,68 - 13,07)	13,58 (13,41 - 13,75)

Figura 5.7. Uso de fármacos para la demencia en pacientes ≥ 65 años con demencia registrada en el año 2011 en la base de datos BIFAP



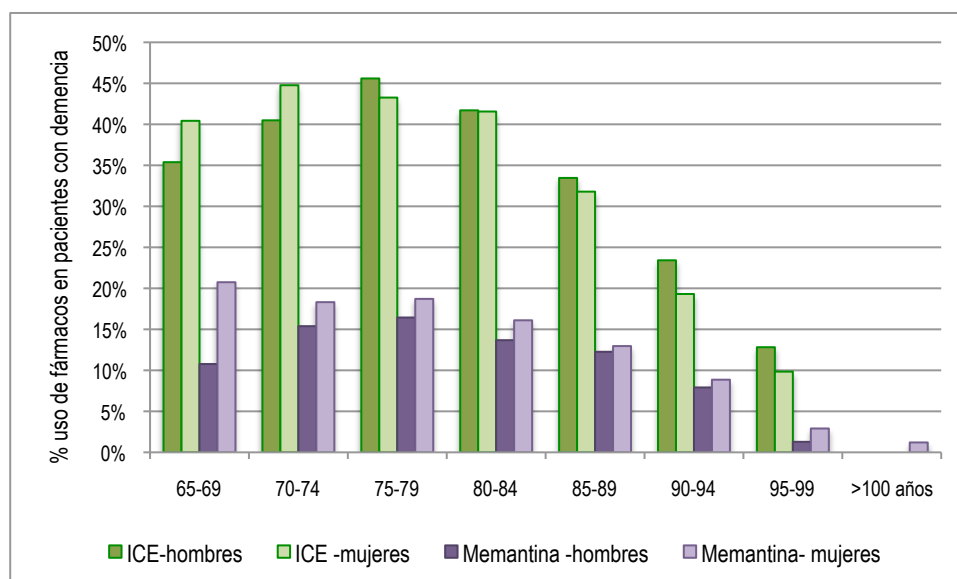
Los pacientes con demencia reciben menos tratamiento farmacológico en edades avanzadas, comenzando a descender a partir de los 80 años en ambos sexos. En menores de 75 años es más frecuente el tratamiento en mujeres; a partir de esa edad, la memantina sigue utilizándose más en mujeres pero los anticolinesterásicos

son más frecuentes en hombres, salvo en el tramo de edad de 80-84 años (tabla 5.6 y figura 5.8).

Tabla 5.6. Perfil de uso de anticolinesterásicos y memantina por grupos de edad y sexo en ≥ 65 años con demencia, en la base de datos BIFAP, para el año 2011

Grupo de edad	Anticolinesterásicos		Memantina	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
65-69	35,38 (34,87 - 35,90)	40,43 (39,93 - 40,92)	10,77 (10,44 - 11,10)	20,74 (20,34 - 21,15)
70-74	40,49 (39,85 - 41,12)	44,77 (44,19 - 45,35)	15,38 (14,92 - 15,85)	18,31 (17,86 - 18,77)
75-79	45,59 (44,94 - 46,24)	43,26 (42,71 - 43,81)	16,44 (15,96 - 16,92)	18,71 (18,28 - 19,14)
80-84	41,70 (40,96 - 42,45)	41,56 (40,98 - 42,14)	13,68 (13,16 - 14,20)	16,10 (15,67 - 16,54)
85-89	33,46 (32,52 - 34,40)	31,79 (31,16 - 32,43)	12,26 (11,61 - 12,91)	12,96 (12,50 - 13,42)
90-94	23,42 (22,04 - 24,79)	19,31 (18,55 - 20,07)	7,91 (7,04 - 8,79)	8,86 (8,31 - 9,41)
95-99	12,82 (10,81 - 14,84)	9,84 (8,87 - 10,81)	1,28 (0,60 - 1,96)	2,91 (2,36 - 3,46)
>100 años	0	0	0	1,20 (0,44 - 1,97)

Figura 5.8. Uso de anticolinesterásicos y memantina en pacientes ≥ 65 años con demencia en 2011, por grupos de edad y sexo en la base de datos BIFAP

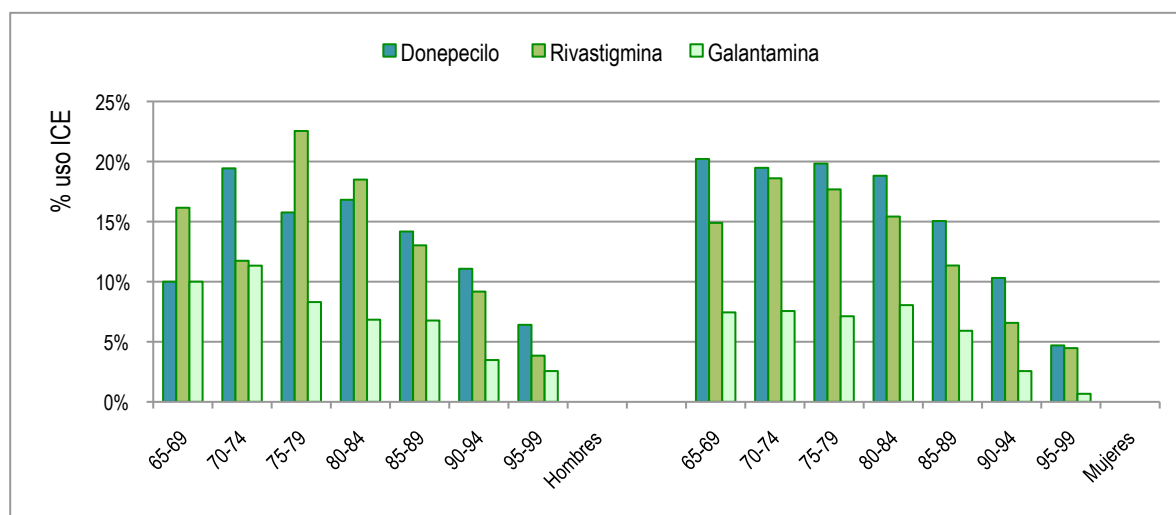


ICE: anticolinesterásicos (usado como monoterapia y tratamiento combinado); Memantina: en monoterapia y tratamiento combinado

Dentro de los anticolinesterásicos, el donepecilo fue el principio activo más usado en mujeres en todos los tramos de edad, mientras que en hombres se alterna con

rivastigmina. La galantamina fue el menos usado en ambos sexos y en todos los grupos de edad, salvo en varones en el tramo de <75 años (figura 5.9, tabla 5.7=.

Figura 5.9. Distribución de la prescripción de anticolinesterásicos en pacientes ≥ 65 años con demencia en 2011, por grupos de edad y sexo en la base de datos BIFAP



ICE: anticolinesterásicos

Tabla 5.7. Distribución de la prescripción de anticolinesterásicos, por grupos de edad y sexo en ≥ 65 años con demencia, en la base de datos BIFAP, para el año 2011

Grupo de edad	Donepezilo		Rivastigmina		Galantamina	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
65-69	10,00 ^a	20,21 ^a	16,15 ^{ab}	14,89 ^{ab}	10,00 ^a	7,45 ^{ab}
70-74	19,43 ^b	19,48 ^b	11,74 ^a	18,60 ^{ab}	11,34 ^a	7,56 ^{ab}
75-79	15,76 ^{ab}	19,83 ^{ab}	22,54 ^{ab}	17,68 ^{ab}	8,31 ^{ab}	7,12 ^{ab}
80-84	16,82 ^{ab}	18,82 ^{ab}	18,50 ^{ab}	15,42 ^{ab}	6,84 ^{ab}	8,05 ^{ab}
85-89	14,18 ^{ab}	15,05 ^{ab}	13,03 ^{ab}	11,35 ^{ab}	6,77 ^{ab}	5,92 ^{ab}
90-94	11,08 ^b	10,31 ^b	9,18 ^{ab}	6,57 ^{ab}	3,48 ^{ab}	2,56 ^{ab}
95-99	6,41 ^{ab}	4,70 ^{ab}	3,85 ^b	4,47 ^b	2,56 ^{ab}	0,67 ^{ab}
>100 años	0	0	0	0	0	0

^a Diferencias significativas entre hombres y mujeres para cada principio activo

^b Diferencias de uso entre principios activos para cada sexo

5.4. DISCUSIÓN

Los hallazgos más relevantes del presente estudio son los siguientes: 1) La prevalencia del diagnóstico de demencia en atención primaria se ha incrementado en un 40% a lo largo del periodo de estudio, aunque los datos sugieren que, a pesar de ello, persiste un infra-registro del diagnóstico de demencia; 2) el uso de fármacos específicos para la demencia, anticolinesterásicos y memantina, en monoterapia y en tratamiento combinado ha aumentado a lo largo del periodo de estudio; 3) el donepecilo es el fármaco más utilizado; 4) aunque en población general, el uso de estos fármacos en las mujeres es casi el doble que en los hombres, en las personas con diagnóstico de demencia los hombres son más tratados que las mujeres 5) la proporción de pacientes con demencia tratados, disminuye a partir de los 80 años.

El cálculo de la prevalencia de demencia en la población general es un tema sujeto a controversia, con datos para España que oscilan en estudios poblacionales entre el 3.5% y el 17.2% para mayores de 70 años (de Pedro-Cuesta J, 2009) .

En nuestro estudio, en 2002 la prevalencia global de demencia codificada mediante CIAP fue 2.97%, lejos de las cifras poblacionales, lo que orienta hacia un infradiagnóstico o una infracodificación ya reportado en otros estudios de esa época (Tapias Merino E, 2005);(Zunzunegui MV, 2003). Sin embargo, en 2011, la prevalencia de demencia codificada (4.17%) se acerca más a los datos de estudios poblacionales de nuestro entorno (estudio Toledo, estudio NEDICES) con prevalencias para >65 años de 5,8%-7,6%) (García García FJ, 2001);(Bermejo-Pareja F, 2009).

Este aumento en la prevalencia de códigos de demencia en las historias clínicas entre 2002 y 2011 puede atribuirse a varios factores, como el efecto en la población de las campañas de sensibilización sobre la enfermedad de Alzheimer que han podido ayudar a detectar más casos de demencia al aumentar las consultas sobre

síntomas de sospecha, o la necesidad de un diagnóstico preciso para tener acceso a tratamiento farmacológico específico o a ayudas sociosanitarias (como la ley de dependencia o acceso a centros de día o residencias), que han podido contribuir a realizar un esfuerzo para intentar confirmar el diagnóstico una vez establecida la sospecha.

El aumento de consumo de estos fármacos podría explicarse en parte por el mayor número de pacientes con demencia, pero también por haber crecido la proporción de pacientes con demencia que son tratados. El mayor consenso en las guías de práctica clínica (Guía SNS, 2009; NICE, 2006) sobre el uso de estos fármacos ha podido contribuir a generalizar su prescripción en atención especializada y a plantearse desde atención primaria la derivación de pacientes al segundo nivel para tener acceso al tratamiento.

El porcentaje de pacientes con demencia en tratamiento con estos fármacos es bajo, pero los resultados obtenidos son similares a otros estudios realizados en atención primaria (26.8% pacientes con demencia en tratamiento con anticolinesterásicos en 2003) (Tapias Merino E, 2005) más altos que el 18% de tratamiento en pacientes con demencia ingresados en residencias (en abril 2005) (López Mongil R, 2009) y, como es esperable, más bajos que estudios realizados en series de cohortes hospitalarias, con tratamiento del 80% pacientes (Zhu CW, 2010).

El donepezilo es también el fármaco más utilizado en otros estudios, nacionales e internacionales (Zhu CW, 2010); (Portela Romero M, 2005); (Villar Fernández I, 2008);(Criado-Alvarez JJ, 2010), pero hay variaciones geográficas importantes en la prescripción del resto de fármacos (Portela Romero M, 2005); (Criado-Alvarez JJ, 2010), que probablemente se expliquen más por preferencias de los prescriptores en uno u otro fármaco que por diferencias territoriales en la distribución de la población. No hay diferencias en la eficacia ni en la seguridad de los diferentes anticolinesterásicos (Guía SNS, 2009; NICE, 2006). El donepezilo es el primer

anticolinesterásico que se comercializó tras la tacrina, tiene una posología cómoda (una vez al día), la adherencia al fármaco es mayor que con otros anticolinesterásicos (Sicras-Mainar A, 2006), se puede combinar con memantina, y actualmente tiene precio de referencia. Todo ello podría contribuir a su mayor uso.

En términos de población general mayor de 65 años, hay más mujeres tratadas debido a la mayor prevalencia de demencia en mujeres; sin embargo, al analizar solo a los pacientes con diagnóstico de demencia, los hombres reciben tratamiento con más frecuencia. Los hombres con demencia tienden a recibir más anticolinesterásicos que las mujeres salvo en menores de 75 años, por lo que el sexo puede influir en la prescripción, según grupo de edad. La diferencia entre sexos en el abordaje farmacológico de la demencia en BIFAP podría explicarse bien por diferencias por sexo a la hora de codificar los diagnósticos o en el abordaje de estos pacientes o por diferencias en la severidad y presentación clínica de la demencia entre hombres y mujeres. Así, la mayor prescripción de rivastigmina en hombres podría deberse a la indicación de rivastigmina en la demencia secundaria a enfermedad de Parkinson, más frecuente en ellos (Pringsheim T, 2014).

La caída en la prevalencia de uso de fármacos antidemencia en edades avanzadas, en las que la prevalencia de la enfermedad es mayor, ha sido reportada también en otros estudios (Villar Fernández I, 2008). En este trabajo se confirma que, en pacientes con diagnóstico de demencia, el consumo de fármacos antidemencia disminuye al avanzar la edad lo que orienta hacia un menor porcentaje de tratamiento en fases avanzadas de la demencia, que puede estar condicionado por coexistencia con comorbilidad o retirada del fármaco, aunque habría que comprobarlo en estudios diseñados a este efecto. En estudios de cohortes de pacientes, se comprueba un mayor uso inicial de anticolinesterásicos que va disminuyendo en el tiempo al avanzar la enfermedad mientras aumenta la memantina (Zhu et al. 2010). Este uso es concordante con lo indicado en las guías

de práctica clínica (Guía SNS, 2009; NICE, 2006). No hay evidencia científica de cuál es la duración recomendable del tratamiento farmacológico específico ni de en qué momento suspenderlo (Guía SNS). El beneficio con anticolinesterásicos es menor en los pacientes con demencia avanzada pero hay estudios en los que la función y cognición empeoró al suspender el tratamiento sin regresar al reintroducirlo (Guía SNS), por lo que se recomienda evaluar individualmente. Es importante sopesar los posibles efectos secundarios e interacciones con otros fármacos, ya que suelen ser pacientes polimedicados (Zhu CW, 2010);(Villar Fernández I, 2008) con frecuente uso concomitante de medicación inapropiada y, al ser mayores, con posible deterioro en la función cardíaca o renal, lo que debería condicionar el mantenimiento de estos fármacos.

Limitaciones

No se han contemplado en el estudio las prescripciones que pudieran haberse dado con receta privada o de regímenes especiales como MUFACE (Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado), MUGEJU (Mutualidad General Judicial) o ISFAS (Instituto Social de las Fuerzas Armadas). No afectaría a la validez interna de los datos por su escaso número en relación con las personas cubiertas con recetas del Sistema Nacional de Salud («Consulta Interactiva del SNS» 2014).

La principal limitación de los datos obtenidos a partir de BIFAP reside en su propia fortaleza: se trata de información registrada durante la práctica clínica habitual. Esto hace que la interpretación de los resultados deba realizarse con cautela, dado el posible sesgo de registro. Existe un problema de infracodificación diagnóstica de la demencia en Atención Primaria que unida a un posible infradiagnóstico, hace que la prevalencia del código “P70 Demencia” sea sensiblemente menor a la prevalencia real.

Algunas estrategias podrían mejorar la estimación de prevalencia en futuros análisis. Por ejemplo, si asumiéramos que todo paciente usuario de anticolinesterásicos o

memantina sin diagnóstico de demencia registrada tiene una demencia e incluyésemos a estos pacientes en el cálculo de la prevalencia, las cifras obtenidas serían de un 3,14% para 2003 y de un 5,19% para 2011. La inclusión de pacientes sin código CIAP de demencia pero con registro realizado en texto libre en comentarios de la historia clínica mejoraría probablemente la estimación de esa prevalencia, aunque requeriría un trabajo de validación manual de estas estrategias de identificación de casos que no se ha abordado en esta ocasión.

Las limitaciones observadas en el uso del código CIAP “P70 Demencia” ilustran la importancia de analizar los patrones de codificación diagnóstica en toda investigación que pretenda utilizarla como fuente secundaria de información epidemiológica.

6. ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE DEMENCIA A PARTIR DEL ANÁLISIS DE DATOS SOBRE USO DE FÁRMACOS. LA SITUACIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID (ESPAÑA)

Basado en la publicación:

de Hoyos-Alonso MC, Bonis J, Tapias-Merino E, Castell MV, Otero A. Estimación de la prevalencia de demencia a partir del análisis de bases de datos sobre uso de fármacos. La situación en la Comunidad de Madrid (España). Neurología. 2014;

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25444413>

6. ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE DEMENCIA A PARTIR DEL ANÁLISIS DE BASES DE DATOS SOBRE USO DE FÁRMACOS. LA SITUACIÓN EN LA COMUNIDAD DE MADRID

6.1. INTRODUCCIÓN

Los estudios de prevalencia de base poblacional tienen un alto coste en tiempo y recursos. Un cribado seguido de un análisis clínico puede proporcionar información suficiente en la mayor parte de estos estudios (Bermejo-Pareja F, 2009) pero el método usado de cribado y diagnóstico puede condicionar resultados muy dispares. Así, una revisión sistemática de los estudios de prevalencia poblacional de demencia realizados en nuestro país ofrecía cifras que oscilaban entre el 3,5% y el 17,2% para mayores de 70 años (Jesús de Pedro-Cuesta J, 2009) (tabla 6.1).

Tabla 6.1: Prevalencia de demencia en ≥ 70 años, global y ajustada por sexo. Reanálisis de estudios poblacionales realizados en España en el periodo 1990-2008.

Estudio	Hombres	Mujeres	Ambos
Pamplona	15.3 (10.4)	19.1 (13.6)	17.2 (12.0)
Munguilde	7.2 (7.3)	14.8 (13.0)	11.6 (10.2)
Gerona	8.4 (8.4)	17.2 (16.3)	13.7 (12.3)
Toledo	9.2 (8.9)	10.0 (8.7)	9.6 (8.8)
El Prat	7.6 (8.6)	11.0 (10.0)	9.6 (9.3)
Zarademp	4.8 (3.1)	9.3 (5.9)	7.5 (4.5)
Leganes	9.4 (7.2)	13.7 (9.6)	11.6 (8.4)
Zaragoza	8.6 (8.7)	5.3 (4.8)	6.6 (6.7)
Bidasoa	2.8 (3.0)	4.0 (3.4)	3.5 (3.2)

Adaptado de (Jesús de Pedro-Cuesta et al. 2009). En paréntesis, prevalencia ajustada a la población europea.

Un método complementario para estimar la prevalencia de una enfermedad es a través del consumo poblacional de fármacos específicos para la misma, obtenido a partir de las bases de datos de facturación de recetas con cargo al sistema de salud (Sartor F, 1995). En nuestro país, este método ya ha sido documentado en otras patologías como tuberculosis (Rodríguez Ruiz P, 1987);(Gutiérrez MA, 1999), epilepsia (Abasolo-Osinaga E, 2008), enfermedad de Parkinson (Abasolo-Osinaga E, 2006), hipotiroidismo (Morant Ginestar C, 2001) o diabetes mellitus (Arrieta FJ, 2006).

En el caso de la demencia, aunque hay numerosos estudios de consumo de fármacos, pocos exploran la prevalencia de la enfermedad a partir de este dato (Tapias Merino E, 2005);(Criado-Alvarez JJ, 2010).

Las condiciones de regulación de los anticolinesterásicos y la memantina con prescripción en 2º nivel asistencial y visado por inspección médica (ver introducción general) aseguran una indicación precisa, de modo que el consumo de estos fármacos en una población determinada puede orientar con bastante fiabilidad sobre la prevalencia de demencia en la misma. No obstante, hay dos factores a tener en cuenta: el análisis del consumo podría infraestimar la prevalencia ya que no todos los pacientes diagnosticados de demencia reciben tratamiento específico y, en el sentido contrario, hay pacientes que toman algún anticolinesterásico y memantina a la vez (tratamiento combinado) y considerar la prevalencia con la suma de pacientes que consumen uno u otro fármaco podría sobreestimarla. Se necesita por tanto ajustar los datos de consumo a estos dos aspectos.

Las bases de datos de facturación de recetas en farmacia, como Farm@drid, permiten calcular el consumo poblacional de un territorio determinado y asociar el consumo a edad y sexo. Con la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) («BIFAP» 2014), se pueden obtener datos sobre información demográfica o diagnóstico asociado a cada

prescripción realizada desde atención primaria a la población atendida. Esto permite conocer la proporción de pacientes en tratamiento combinado y pacientes con demencia no tratados con estos fármacos, datos necesarios para hacer un correcto cálculo de la prevalencia a partir de los datos de consumo.

6.2. PACIENTES Y MÉTODOS

En este estudio, se utilizan los datos del uso en 2011 de anticolinesterásicos (ICE) (subgrupo ATC N06DA) y memantina (subgrupo N06DX) extraídos de dos bases de datos.

Del Sistema de Análisis y Prospección de la prestación farmacéutica de la Comunidad de Madrid (Farm@drid), se obtuvieron los datos de consumo en la población mayor de 65 años, así como la edad y el sexo de los pacientes a los que se prescribieron las recetas.

De la Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP) se obtuvo información en ≥ 65 años, identificando cuántos de estos pacientes usaban anticolinesterásicos y memantina de forma conjunta (tratamiento combinado) y cuántos tenían registrado en 2011 o en años anteriores un diagnóstico de demencia codificado con el código P70 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) en su historia clínica. En ambos grupos (población general y pacientes con demencia) se obtuvo la prescripción por grupo de edad y sexo.

El consumo de ICE y memantina en Farm@drid se calculó mediante la dosis habitante y día (DHD) de cada principio activo para el conjunto de mayores de 65 años y en cada sexo con la fórmula:

$$\text{Número de DHD}_{2011} = (\text{Número de DDD}_{2011} / \text{población}_{2011}) \times (1/365) \times 100$$

siendo DDD la dosis diaria definida por la OMS para cada fármaco en su principal indicación («WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC/DDD Index 2012.», s. f.). La DHD indica el promedio de habitantes que reciben diariamente tratamiento con un determinado fármaco («AEMPS - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal» 2014). Se optó por DHD por 100 habitantes para poder comparar con los resultados de la base de datos BIFAP. Las poblaciones para el cálculo de esta tasa fueron obtenidas del registro de tarjeta sanitaria individual (TSI) en 2011 para la base Farm@drid (896.722 personas).

En la base de datos BIFAP se analizó por separado el uso de estos fármacos en población general y en pacientes con demencia.

El tratamiento con ICE (T_{ICE_BIFAP}) y memantina (T_{mem_BIFAP}) en población general se calculó analizando la proporción de ≥ 65 años que habían recibido en 2011 al menos una receta frente a población BIFAP 2011 ≥ 65 años, con las fórmulas:

$$T_{ICE_BIFAP} = (prescripción\ ICE / población\ BIFAP_{2011}) \times 100$$

$$T_{mem_BIFAP} = (prescripción\ memantina / población\ BIFAP_{2011}) \times 100$$

El tratamiento combinado en población general (T_{comb_BIFAP}) con la fórmula:

$$T_{comb_BIFAP} = (prescripción\ conjunta\ de\ ICE + memantina) / población\ BIFAP_{2011} \times 100$$

La población BIFAP₂₀₁₁ para el cálculo de estas tasas fueron los ≥ 65 años con al menos un día de seguimiento en 2011 (270.470 personas)

En los pacientes con demencia se analizó la proporción de pacientes que estaban en tratamiento específico con alguno de estos fármacos (T_{DEM_BIFAP}) con la fórmula:

$$T_{DEM_BIFAP} = T_{ICE_BIFAP\ (DEM)} + T_{mem_BIFAP\ (DEM)} - T_{comb_BIFAP\ (DEM)}$$

Donde $T_{ICE_BIFAP\ (DEM)}$, $T_{mem_BIFAP\ (DEM)}$ y $T_{comb_BIFAP\ (DEM)}$ son respectivamente las tasas de prescripción de ICE, memantina y tratamiento combinado en pacientes con demencia ≥ 65 años.

La población para el cálculo de estas tasas fueron los ≥ 65 años con al menos un día de seguimiento en 2011, con episodio de demencia registrado en su historia clínica (11.271 pacientes).

El método de obtención de los datos de uso de fármacos en uno y otro trabajo pueden verse de forma más detallada en los capítulos 3, 4 y 5.

Para valorar la homogeneidad y comparabilidad de los resultados de la prevalencia del consumo de ICE y de memantina en ambas bases de datos se utilizó el χ^2 de Pearson y la razón de prevalencias (con su IC95%), tanto para la población total como por sexo.

Una vez comprobada la comparabilidad y homogeneidad de ambas bases, se extrapolaron los resultados de BIFAP sobre prescripción de tratamiento combinado y sobre pacientes con demencia no tratados, a la base de consumo de fármacos de la Comunidad de Madrid

La proporción de la población mayor de 65 años de la Comunidad de Madrid que recibió en 2011 tratamiento específico de fármacos para la demencia (T_{e-FD}) se estimó aplicando a la base Farm@drid la fórmula:

$$T_{e-FD} = DHD_{ICE} + DHD_{mem} - T_{comb_BIFAP}$$

Donde DHD_{ICE} = proporción de la población > 65 años que consumieron ICE en 2011 (Comunidad de Madrid); DHD_{mem} = proporción de la población > 65 años que consumieron memantina en 2011 (Comunidad de Madrid); T_{comb_BIFAP} = proporción de la población ≥ 65 años con tratamiento combinado “ICE más memantina” (dato extrapolado de BIFAP 2011)

Para estimar la prevalencia de demencia en la población de mayores de 65 años de la Comunidad de Madrid (P_{e-DEM}) en 2011 se tuvo en cuenta la proporción de pacientes ≥ 65 años con demencia a los que se prescribió ICE y/o memantina en la base BIFAP en el mismo periodo (T_{DEM_BIFAP}), con la fórmula:

$$P_{e-DEM} = (T_{e-FD} \times 100) / T_{DEM_BIFAP}$$

Se realizó una estimación de número de personas >65 años en tratamiento específico para la demencia (N_{e-TFD}) y del número de personas >65 años con demencia (N_{e-DEM}), teniendo en cuenta los datos de población con tarjeta sanitaria de la seguridad social en 2011, con las fórmulas:

$$N_{e-TFD} = (N_{CAM} \times T_{e-FD}) / 100$$

$$N_{e-DEM} = (N_{CAM} \times P_{e-DEM}) / 100$$

Donde N_{CAM} = Población Comunidad de Madrid >65 años en 2011.

6.3. RESULTADOS

6.3.1. Comparación de datos de consumo de anticolinesterásicos (ICE) y memantina en las dos bases de datos estudiadas

En la Comunidad de Madrid, durante el año 2011, el 2,08 % (IC 95% 2,05-2,11) de los mayores de 65 años consumió ICE y el 0,72 % (IC 95% 0,70-0,74) memantina. En la base BIFAP la prescripción de ICE en pacientes ≥ 65 años fue de 2,05 (IC95% 2,00-2,10) y la de memantina 0,73% (IC 95% 0,69-0,76). No se encontraron diferencias en los resultados de ambas bases para población total, ni en ICE (razón de prevalencias 1,01 con IC 95% 0,98-1,04) ni en memantina (razón de prevalencias 0,99 con IC 95% 0,94-1,04) (tabla 6.2, figura 6.1).

Tabla 6.2. Utilización de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad autónoma de Madrid (CAM) y en la base de datos BIFAP en 2011

		Farm@drid (CAM)	BIFAP	Relación CAM/ BIFAP	
		DHD ^a % (IC95%)	% (IC95%) ^b	RP ^e % (IC95%)	p (X ²) ^c
Anticolinesterásicos (ICE)	Total	2,08 (2,05-2,11)	2,05 (2,00-2,10)	1,01 (0,98-1,04)	0,351
	Hombres	1,54 (1,50-1,58)	1,53 (1,46-1,61)	1,01 (0,951,06)	0,898
	Mujeres	2,44 (2,40-2,48)	2,41 (2,33-2,48)	1,01 (0,97-1,05)	0,446
Memantina	Total	0,72 (0,70-0,74)	0,73 (0,69-0,76)	0,99 (0,94-1,04)	0,754
	Hombres	0,47 (0,45-0,49)	0,46 (0,42-0,50)	1,01 (0,92-1,12)	0,743
	Mujeres	0,90 (0,87-0,93)	0,91 (0,86-0,95)	0,99 (0,93-1,05)	0,789

BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria; Farm@drid (CAM):

Base de datos de farmacia de la comunidad autónoma de Madrid; DHD: dosis por 100 habitantes y día; RP:

Razón de Prevalencias

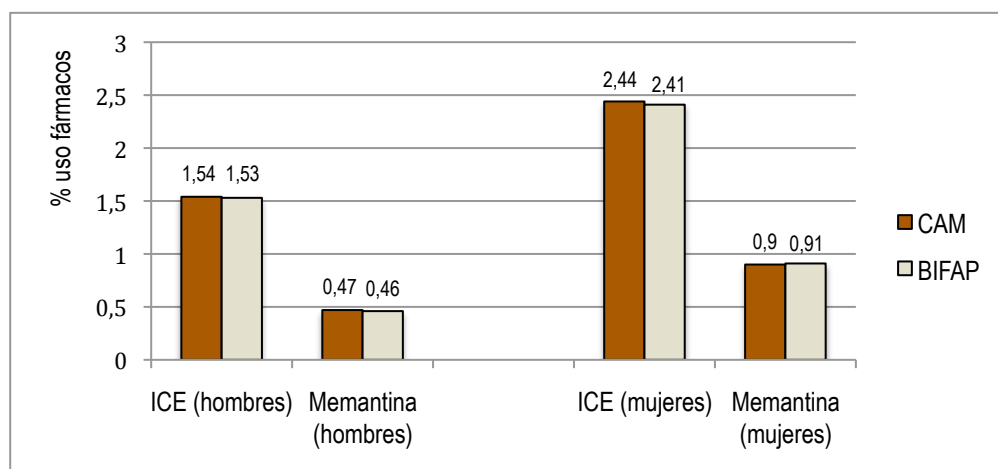
^a datos para >65 años

^b datos para ≥ 65 años

^cp (X₂): p obtenida mediante test X₂ de Pearson

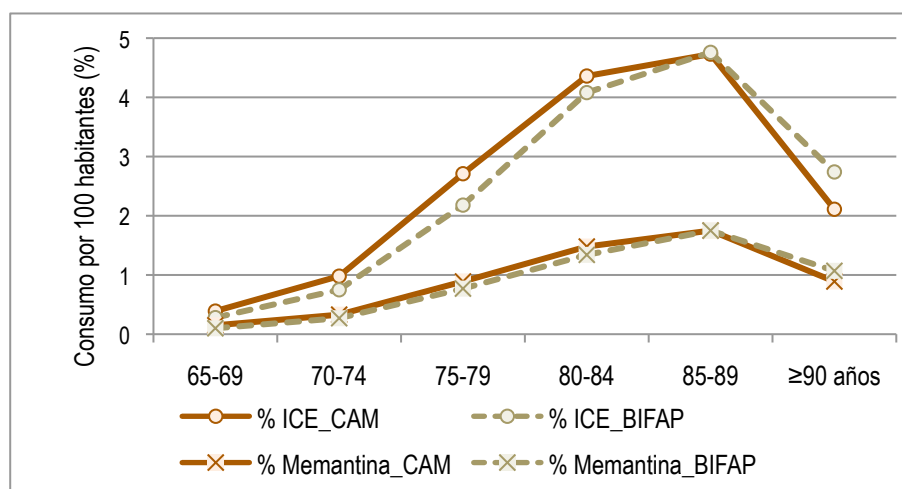
Al analizar por sexo, tanto el uso de de anticolinesterásicos como de memantina en población general fue mayor en mujeres, no encontrándose diferencias entre las dos bases de datos (tabla 6.2, figura 6.1). El perfil de uso por grupos de edad fue similar en ambas bases de datos, sin diferencias en memantina y de muy escasa relevancia clínica en anticolinesterásicos (figura 6.2).

Figura 6.1. Utilización de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad autónoma de Madrid y en la base de datos BIFAP en 2011, según sexo.



CAM: Comunidad autónoma de Madrid; BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria; ICE: anticolinesterásicos

Figura 6.2. Utilización de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad autónoma de Madrid y en la base de datos BIFAP en 2011, según grupos de edad



CAM: Comunidad autónoma de Madrid; BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria; ICE: anticolinesterásicos

6.3.2. Estimación de prevalencia de demencia en la Comunidad de Madrid a partir de extrapolación de datos de la base BIFAP

La proporción de uso de tratamiento combinado (utilización conjunta de algún ICE con memantina) en la base de datos BIFAP para población ≥ 65 años en 2011 fue de 0,37% (IC95% 0,35-0,40). Entre los pacientes ≥ 65 años con diagnóstico codificado de demencia, el 41,13% (IC95% 40,22-42,04) estaba en tratamiento con estos fármacos en 2011. En la tabla 6.3 se presenta de forma más pormenorizada los resultados de BIFAP para 2011.

Tabla 6.3. Uso de fármacos específicos para la demencia en población general y en pacientes con diagnóstico de demencia en BIFAP en 2011

Sexo	Población ≥ 65 años					Pacientes ≥ 65 años con demencia ^a				
	Nº personas	ICE % (IC95%)	Memantina % (IC95%)	<i>T_{comb}</i> % (IC95%)	T _{DEM} % (IC95%)	Nº pacientes	ICE % (IC95%)	Memantina % (IC95%)	<i>T_{comb}</i> % (IC95%)	<i>T_{DEM}</i> % (IC95%)
Total	270470	2,05 (2,00-2,10)	0,73 (0,69-0,76)	0,37 (0,35-0,40)	2,40 (2,34-2,46)	11271	34,04 (33,17-34,91)	13,39 (12,76-14,02)	6,30 (5,85-6,75)	41,13 (40,22-42,04)
Hombres	110319	1,53 (1,46-1,61)	0,46 (0,42-0,50)	0,26 (0,23-0,29)	1,74 (1,66-1,81)	3052	37,12 (35,41-38,83)	12,88 (11,69-14,07)	6,29 (5,43-7,15)	43,71 (41,95-45,47)
Mujeres	160151	2,41 (2,33-2,48)	0,91 (0,86-0,95)	0,46 (0,43-0,50)	2,85 (2,77-2,93)	8219	32,90 (31,88-33,92)	13,58 (12,84-14,32)	6,29 (5,77-6,81)	40,19 (39,13-41,25)

En negrita, datos que se extrapolan para la estimación en la Comunidad Autónoma de Madrid

BIFAP: Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria; ICE: anticolinesterásicos

T_{comb}: tratamiento conjunto de ICE con memantina; T_{DEM}: % tratamiento específico para la demencia (ICE+ memantina – combinado)

^aEpisodio de demencia codificado con el código P70 de la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) en su historia clínica.

Tras ajustar los resultados de Farm@drid con estos datos extrapolados de BIFAP, en el año 2011 el 2,43% (IC95% 2,40-2,46) de la población >65 años de la Comunidad de Madrid estaría tratada con fármacos específicos para la demencia y la prevalencia de demencia en la Comunidad de Madrid para >65 años se podría estimar en 5,90% (IC95% 5,85-5,95), [4% (IC95%3,94-4,06) para hombres y 7,16% (IC95% 7,09-7,23) para mujeres] (tabla 6.4).

Tabla 6.4. Mayores de 65 años con demencia en la Comunidad Autónoma de Madrid en 2011.
Estimación basada en el uso de fármacos específicos para la demencia

Datos Farm@drid CAM				Datos estimados CAM					
	Población >65 años	DHD_ ICE	DHD_ Mem	T_{comb_BIFAP}	% >65 años tratados	Nº >65 años tratados	T_{DEM_BIFAP}	Prevalencia demencia	Nº >65 años con demencia
	N	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)	% (IC95%)	N	% (IC95%)	% (IC95%)	N
Total	896.722	2,08 (2,05- 2,11)	0,72 (0,70- 0,74)	0,37 (0,35- 0,40)	2,43 (2,40- 2,46)	21.748 (21.520- 22.059)	41,13 (40,22- 42,04)	5,90 (5,85-5,95)	52.873 (52.469-53.344)
Hombres	363.423	1,54 (1,50- 1,58)	0,47 (0,45- 0,49)	0,26 (0,23- 0,29)	1,75 (1,71- 1,79)	6.361 (6.215- 6.505)	43,71 (41,95- 45,47)	4,00 (3,94-4,06)	14.554 (14.305-14.768)
Mujeres	533.299	2,44 (2,40- 2,48)	0,90 (0,87- 0,93)	0,46 (0,43- 0,50)	2,88 (2,84- 2,92)	15.339 (15.146- 15.572)	40,19 (39,13- 41,25)	7,16 (7,09-7,23)	38.168 (37.815-38.553)

CAM: Comunidad autónoma de Madrid; Farm@drid: Base de datos de farmacia de la CAM; DHD: dosis por habitante y día; ICE: anticolinesterásicos; Mem:memantina; T_{comb_BIFAP} : Tratamiento combinado en población ≥ 65 años (BIFAP 2011); T_{DEM_BIFAP} : % tratamiento en pacientes con demencia ≥ 65 años (BIFAP 2011)

Teniendo en cuenta los datos de población de la Comunidad de Madrid para 2011, el número de personas mayores de 65 años con demencia en la Comunidad de Madrid en 2011 alcanzaría los 52.873 (IC 95% 52.469-53.344), 14.554 hombres y 38.168 mujeres. De ellas, 21.748 pacientes (IC 95% 21.520-22.059), 6.361 hombres y 15.339 mujeres estarían con tratamiento específico con ICE y/o memantina. En la tabla 6.4 se presenta el proceso de estimación de los datos de la Comunidad de Madrid a través de los resultados de BIFAP.

6.4. DISCUSIÓN

Las cifras de prevalencia de demencia presentadas en este trabajo (5,90%, IC95% 5,85-5,95) son coherentes con las de estudios poblacionales de >65 años realizados en el mismo entorno, un 5.8% (IC95% 5.2-6.5) en el estudio NEDICES (Bermejo-Pareja F, 2009), o un 7.6% (4,6% para enfermedad de Alzheimer), en el estudio Toledo (García García FJ, 2001), con la ventaja de obtención mucho más rápida y menos costosa. Son similares también a las cifras estimadas para población europea occidental de 65 o más años, un 6,4% para demencia por cualquier causa y 4,4% para enfermedad de Alzheimer (Lobo A, 2000).

En relación a trabajos de metodología similar, con aproximación a la prevalencia de demencia a partir del consumo de fármacos, un estudio realizado en nuestro medio (Criado-Alvarez JJ, 2010) encuentra una prevalencia de 2,98 /100 habitantes en 2008 para el conjunto de la región de Castilla-La Mancha (tabla 6.5). Estos autores, lo consideran como la prevalencia mínima de enfermedad de Alzheimer (aquella que está tratada), aunque el dato puede estar sobreestimado ya que incluyen tratamiento con Ginkgo biloba y no restan el tratamiento combinado, como ellos mismos advierten en la discusión, donde estiman una posible prevalencia de enfermedad de Alzheimer del 2,46 al 4,62% al considerar proporciones de pacientes tratados obtenidos en otros trabajos, realizados en diferentes años de estudio. En nuestro trabajo la prevalencia se refiere a demencia global, no de enfermedad de Alzheimer; siguiendo los resultados de BIFAP hemos podido extrapolar la proporción de pacientes con demencia con tratamiento específico (41,13%) en el mismo año de estudio, 2011, lo que permite un ajuste más fino en el cálculo de la prevalencia. Si solo se compara el porcentaje de consumo, en la Comunidad de Madrid el consumo bruto de anticolinesterásicos (2,08%) más memantina (0,72%), sin corregir por el tratamiento combinado, sería de 2,80%, cifra similar a la encontrada con este método de cálculo en el estudio citado. Teniendo en cuenta que son fármacos cuyo

consumo va en aumento (Criado-Alvarez JJ, 2010); (Bonis Sanz J, 2013) (de Hoyos Alonso MC, 2014);(Villanueva G, 2012), puede llamar la atención que su resultado de 2008 sea algo mayor que el encontrado en la Comunidad de Madrid en 2011, pero puede explicarse por la inclusión de Ginkgo biloba, que supone su segundo fármaco de grupo más prescrito tras donepecilo (tabla 6.5) (Criado-Alvarez JJ, 2010).

Tabla 6.5. Comparación del consumo de fármacos para la demencia en las Comunidades autónomas de Castilla la Mancha y Madrid

Grupo terapéutico	Principio activo	DHD en >65 años (Castilla la Mancha, 2008) ^a	DHD en >65 años (Madrid, 2011) ^b
Anticolinesterásicos (N06DA)	Donepecilo	1,10	1,060
	Rivastigmina	0,547	0,584
	Galantamina	0,469	0,434
Otros fármacos antidemencia (N06DX)	Memantina	0,176	0,722
	Ginkgo biloba	0,688	Descartado para el análisis
Total fármacos ^c		2,98	2,80

DHD: dosis por habitante y día (dosis diaria definida/100 habitantes/día)

^aAdaptado de (Criado-Alvarez y Romo Barrientos 2010).

^b Farm@drid

^c Suma de fármacos, sin considerar tratamiento combinado

Hay varias limitaciones a considerar a la hora de interpretar este estudio. En primer lugar, como en otros estudios de cálculo de prevalencia de una enfermedad a través del consumo de fármacos, se asume en ambas bases de datos que todos los fármacos se utilizan en personas con demencia, es decir que están bien indicados. Dada la necesidad de prescripción inicial de estos fármacos en consulta especializada y la supervisión por inspección médica, el margen de error en la indicación terapéutica en este punto es bajo. Por ello estimamos que tanto los datos de facturación en farmacia (Farm@drid) como los de prescripción en consulta (BIFAP) se acercan más al consumo real de la población que otros fármacos menos

regulados en los que la prescripción o facturación pueden no coincidir con el consumo.

Al ser BIFAP una base de datos de tipo secundario basada en registros de práctica clínica habitual, es de esperar un cierto grado de error en el registro de demencia. En base a la bibliografía existente hay más posibilidades de infraregistro o infradiagnóstico que de sobrediagnóstico, dadas las dificultades del diagnóstico (Zunzunegui Pastor MV, 2003). En este sentido la estimación en base a la prescripción de fármacos específicos para la demencia, que se asocia directamente al diagnóstico registrado, podría ser inferior a la encontrada en estudios poblacionales en los que se realizan test de screening y diagnóstico clínico, que detectan la demencia desconocida. Sobre ellos tiene la ventaja de poder analizar datos globales sin pérdidas, muy frecuentes en los estudios poblacionales.

En ninguna de las dos bases se analiza el consumo y/o prescripción procedente de recetas privadas y/o de regímenes especiales como MUFACE (Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado), MUGEJU (Mutualidad General Judicial) o ISFAS (Instituto Social de las Fuerzas Armadas). Tanto en el número de recetas como en población, no afectaría a la validez interna de los datos por su escaso número, un 0,87% del total de la población cubierta en la Comunidad de Madrid por el Sistema Nacional de Salud («Consulta Interactiva del SNS» 2014).

En BIFAP, los tratamientos iniciados en consulta especializada (primera receta) y no continuados por falta de tolerancia, no se contabilizan como prescripción. No conocemos el dato de abandono tras la primera prescripción, pero a nuestro juicio no influye en los resultados finales de consumo ya que en el mismo medio (Atención Primaria), se ha documentado una duración media de estos tratamientos de 74,9 semanas (Sicras-Mainar A, 2006).

Por último, se comparan prevalencias obtenidas con métodos diferentes, consumo total poblacional a través de DHD en el caso de Farm@drid y primera prescripción

realizada en Atención Primaria de cada paciente en el caso de BIFAP (que corresponde a la 2ª prescripción ya que la primera debe hacerse en consulta especializada). Consideramos que se justifica por ser equiparables los resultados finales de consumo de anticolinesterásicos y memantina en las dos bases de datos.

Se quiere resaltar algunas fortalezas de este trabajo: A diferencia de otros fármacos de dosificación más variable, en la demencia la dosis diaria definida (DDD) de los anticolinesterásicos y/o memantina coincide con la dosis terapéutica de mantenimiento, sin gran variación sobre la dosis diaria prescrita (DDP) a cada paciente. La dosis por habitante y día (DHD) equivale por ello al nº de pacientes en tratamiento. Al ser un tratamiento específico para la demencia, los pacientes tratados representan a pacientes con demencia, aspecto más difícil de determinar en estudios similares con otros fármacos que pueden utilizarse en varias patologías, por ejemplo antiepilépticos o antiparkinsonianos (de Pedro-Cuesta J, 2000).

Para el cálculo de DHD en mayores de 65 años se han utilizado únicamente las DDD consumidas en mayores de 65 años y solo la población mayor de 65 años. Otros estudios de consumo calculan las DDD consumidas en toda la población en relación a la población de referencia de estos fármacos (mayores de 60 (Villanueva G, 2012) o 65 años (Criado-Alvarez JJ, 2010) según estudio, o equiparan los mayores de 65 años con los pensionistas (de Pedro-Cuesta J, 2000).

Aunque se han empleado dos bases diferentes, y sus registros difieren en un año (los 65 años no están incluidos en Farm@drid), la homogeneidad y comparabilidad de los resultados que muestran, en lo que al uso de fármacos se refiere, es muy alta y permite extrapolar los resultados de BIFAP referidos al tratamiento combinado y a la proporción de pacientes diagnosticados que están sin tratamiento a la base poblacional de consumo de fármacos de la Comunidad de Madrid (Farm@drid).

Haber utilizado datos del mismo periodo de tiempo (año 2011) es un dato, a nuestro juicio, relevante, ya que el paso del tiempo influye tanto en la proporción de

pacientes tratados como en las pautas de prescripción de tratamiento combinado (Zhu CW, 2010);(Bonis Sanz J, 2013) (véase capítulo 5). También es importante que ambas fuentes tengan una base poblacional similar (tarjeta sanitaria, equivalente en 2011 a la población general) dado que la proporción de pacientes en tratamiento es muy variable según se trate de registros hospitalarios o unidades de memoria (Zhu CW, 2010), de atención primaria (Bonis Sanz J, 2013)(véase capítulo 5) o de residencias (López Mongil R, 2009) ;(Parsons C, 2011).

En cuanto al ámbito territorial, aunque se han descrito diferencias territoriales en la prescripción de donepezilo, rivastigmina o galantamina (anticolinesterásicos) o en la proporción de tratados con memantina (Criado-Alvarez JJ, 2010);(Villanueva G, 2012);(Villar-Fernández I, 2009), la distribución encontrada de anticolinesterásicos en global y de memantina similar en Farm@drid y en BIFAP sugiere que los datos de tratamiento combinado podrían ser extrapolables. A ello puede contribuir que alrededor de la mitad de los registros de BIFAP sean de la Comunidad de Madrid.

La estimación de prevalencia de demencia a través del consumo de fármacos no puede sustituir a los estudios de prevalencia poblacionales, dado que no se puede evaluar directamente a los pacientes y por lo tanto están sujetos a error, como por ejemplo un infradiagnóstico o una prescripción inadecuada en pacientes sin demencia. No obstante es un buen complemento de los mismos. Permitiría actualizar los datos procedentes de estudios poblacionales sin mucho coste en tiempo y/o recursos económicos, además de detectar con mayor rapidez diferencias en el patrón de consumo de fármacos por grupos de edad y sexo o cambios en la tendencia de pacientes tratados. Un aspecto importante es la posibilidad de comparar consumo por zonas geográficas y/o estimar prevalencias en regiones en las que hay menos estudios de prevalencia de demencia poblacionales, como el sur de España (de Pedro-Cuesta J, 2009) pero en las que sí se dispone de datos de consumo de fármacos.

7.CALIDAD DEL REGISTRO DEL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA. LA SITUACIÓN EN ESPAÑA EN EL PERIODO 2002-2001

Basado en la publicación:

de Hoyos-Alonso MDC, Bonis J, Bryant V, Castell Alcalá MV, Otero Puime Á. Calidad del registro del diagnóstico de demencia en atención primaria. La situación en España en el periodo 2002-2011. Aten Primaria. 2015; doi:10.1016/j.nrl.2014.02.007

Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26026620>

7. CALIDAD DEL REGISTRO DEL DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA EN ATENCIÓN PRIMARIA. LA SITUACIÓN EN ESPAÑA EN EL PERIODO 2002-2011

7.1. INTRODUCCIÓN

La detección y manejo de los pacientes con demencia es un reto para la Atención Primaria (AP). Aunque, dada la escasa posibilidad de tratamiento curativo, existe el debate de la conveniencia o no de realizar un diagnóstico temprano en las fases iniciales de la enfermedad (Dhedhi SA, 2014);(Lin JS, 2013);(Gómez Salado MJ, 2005); Koch T, 2010), este ofrece la oportunidad al paciente y su familia de participar en las decisiones sobre su futuro y facilita el acceso a ayudas sociosanitarias (ley de dependencia, ayudas en domicilio, etc.). Conocer el diagnóstico además, mejora la ansiedad y depresión de pacientes y cuidadores (Hortt J, 2010). Permite a los sanitarios un mejor seguimiento de la enfermedad, protocolizar los cuidados en cada fase de la demencia e informar sobre síntomas de la enfermedad, efectos secundarios de los fármacos o prevención de riesgos (Dhedhi SA, 2014); (Lin JS, 2013); (Gómez Salado MJ, 2005); (Koch T, 2010); (Bradford A, 2009). El registro adecuado del diagnóstico en la historia clínica electrónica (HCE) de Atención Primaria permite tener identificado al paciente y con ello ayudar a conseguir estos objetivos.

La demencia está infradiagnosticada, con un retraso diagnóstico de 2-5 años desde el comienzo de los síntomas, motivado en parte por la dificultad para reconocer los síntomas en fases iniciales. Este infradiagnóstico a nivel de Atención Primaria está documentado en varios estudios tanto nacionales (Zunzunegui MV, 2003) ; (Virués-Ortega J, 2011) como internacionales (Bradford A, 2009);(van den Dungen P, 2012);

(Eichler T, 2014);(Boustani M, 2003);(Iliffe S, 1991);(Löppönen M, 2003) y puede deberse tanto a pacientes con demencia no diagnosticados (desconocidos) como a pacientes con demencia conocida pero no registrados adecuadamente en con el código P70 de la clasificación internacional de Atención Primaria (CIAP).

Una forma de evaluar la calidad del registro del diagnóstico en los pacientes con demencia, incluyendo una aproximación al infradiagnóstico, es a través del estudio en la historia clínica electrónica de los pacientes en tratamiento con fármacos específicos para la demencia, ya que sus condiciones de regulación permiten asociar la prescripción de anticolinesterásicos o memantina con el diagnóstico de demencia, y utilizar la propia prescripción como un indicador para evaluar la calidad de la historia clínica y el infraregistro de demencia.

7.2. PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal de los pacientes en tratamiento específico para la demencia registrados en la base BIFAP 2011 (Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en AP). Para ello se identificó la subcohorte de pacientes que recibieron la primera receta de algún anticolinesterásico (donepezilo, rivastigmina, galantamina) o de memantina, emitida en Atención Primaria entre 1 de enero de 2002 y 31 de diciembre de 2011.

Para cada uno de los pacientes identificados con la primera prescripción de anticolinesterásicos o memantina, se recogieron las variables de sexo, edad en el momento de la primera prescripción, fecha de esa prescripción y código CIAP (Clasificación Internacional de AP) del diagnóstico asociado al episodio de la historia clínica electrónica que contiene la prescripción. Todas estas variables se obtuvieron directamente de BIFAP-2011.

Aunque durante el periodo de estudio el paciente recibiese de forma consecutiva dos o más principios activos diferentes para la demencia, para este trabajo solo se consideró el fármaco prescrito en primer lugar. Sin embargo, el código diagnóstico CIAP asociado a la prescripción es el volcado a la base BIFAP-2011 a partir de lo registrado en la historia clínica en el momento del estudio, de forma que si hubiese habido algún cambio de la codificación desde el inicio de la prescripción hasta 2011, el que se analiza es el código CIAP final registrado.

Los diagnósticos (códigos CIAPs) asociados con la primera prescripción, se clasificaron en cinco categorías:

1. *“Demencia”*. Episodios asociados al código P70-demencia.
2. Procesos que pueden estar relacionados con la demencia:
 - *“Alteraciones de memoria y envejecimiento”*: episodio de alteración de memoria (P20) o senilidad (P05). Son apartados que pueden crearse en los casos de sospecha de demencia pendiente de confirmar.
 - *“Enfermedades relacionadas con la demencia”*: procesos que pueden confundir y/o ser causa de demencia como ictus (K90), enfermedad de Parkinson (N87), depresión (P76) o retraso mental (P85).
3. *“Procesos intercurrentes”*: enfermedades que podrían coincidir con la demencia en el momento de realizar la primera prescripción (cataratas, diarrea, bronquitis ...) pudiendo condicionar un registro de los fármacos en lugar inadecuado.
4. *“Códigos de conveniencia”*: apartados relacionados con la mecánica de trabajo de algunos médicos en Atención Primaria como el colgar las prescripciones en códigos sociales (códigos del grupo Z), en actividades preventivas (códigos YYY, XXX, A98), o en códigos de proceso como “interconsulta” o “-50 medicación”, en consulta sin enfermedad (A97) o preocupación por tratamiento (A13), empleados

con frecuencia para incluir las prescripciones de pacientes polimedicados, desplazados o institucionalizados en residencias geriátricas.

Para el análisis estadístico, se calculó el número y la distribución de primeras prescripciones de anticolinesterásicos o memantina por sexo y edad en cada año de estudio. La edad se utilizó como variable continua y en dos categorías, menor y mayor o igual a 80 años. Los años transcurridos desde la primera prescripción (años de seguimiento del estudio) se utilizaron como variable continua.

Para cada categoría de códigos se calculó la prevalencia, expresada en porcentajes con su intervalo de confianza al 95% (IC95%), por sexo y grupo de edad, en global y en cada año de estudio. Se analizó la tendencia en la codificación de 2002 a 2011 y se compararon los resultados al inicio y final del periodo, empleando diferencia de proporciones para muestras independientes.

Se utilizó análisis multivariante para ver las asociaciones de cada categoría con sexo, edad y años de seguimiento (variables independientes en nuestro estudio). Para ello se realizó un conjunto de 5 regresiones logísticas binarias, utilizando como variable dependiente cada una de las cinco categorías de códigos descritas previamente.

7.3. RESULTADOS

7.3.1. Descripción de la población en tratamiento con anticolinesterásicos y/o memantina

Del total de 24.575 pacientes seleccionados que recibieron una primera prescripción de fármacos específicos para la demencia en el periodo 2002-2011, el 69% (IC 95%: 68,5-69,6) eran mujeres manteniéndose una distribución por sexo similar en los diez años (tabla 7.1, figura 7.1). El rango de edad fue de 45 a 99 años y la media de edad 78,9 años (DE 7,1), más alta en mujeres. En los primeros años del estudio se

prescribió más en los pacientes <80 años (alrededor del 62% en ambos sexos en 2002). A partir del año 2005 en mujeres y de 2009 en hombres la prescripción fue más frecuente en el grupo de ≥80 años (tabla 7.1, figura 7.2).

Tabla 7.1. Distribución por edad, sexo y año de los pacientes con primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2011 en la base BIFAP.

Año	Mujeres				Hombres				Ambos sexos	
	< 80 años N (%) ^a	≥ 80 años N (%) ^a	Total N (%) ^b	Edad media m (DE)	< 80 años N (%) ^a	≥ 80 años N (%) ^a	Total N (%) ^b	Edad media m (DE)	Total N	Edad media m (DE)
2002	827 (61,7)	514 (38,3)	1341 (70,7)	77,0 (7,1)	349 (62,8)	207 (37,2)	556 (29,3)	76,2 (7,8)	1897	76,7 (7,3)
2003	940 (56,2)	733 (43,8)	1673 (71,3)	77,9 (6,8)	429 (63,8)	243 (36,2)	672 (28,7)	76,6 (7,3)	2345	77,5 (7,0)
2004	928 (51,9)	860 (48,1)	1788 (68,2)	78,5 (7,0)	504 (60,4)	331 (39,6)	835 (31,8)	77,0 (7,3)	2623	78,0 (7,1)
2005	878 (46,5)	1011 (53,5)	1889 (69,1)	79,4 (6,5)	497 (58,7)	349 (41,3)	846 (30,9)	77,2 (7,4)	2735	78,7 (6,9)
2006	878 (45,5)	1053 (54,5)	1931 (67,7)	79,6 (6,7)	494 (53,7)	426 (46,3)	920 (32,3)	77,8 (7,2)	2851	79,0 (6,9)
2007	934 (45,4)	1123 (54,6)	2057 (69,6)	79,6 (7,1)	477 (53,1)	421 (46,9)	898 (30,4)	78,0 (7,6)	2955	79,1 (7,3)
2008	770 (40,1)	1149 (59,9)	1919 (69,8)	80,3 (6,6)	441 (53,2)	388 (46,8)	829 (30,2)	78,2 (7,4)	2748	79,7 (6,9)
2009	681 (39,2)	1057 (60,8)	1738 (67,6)	80,4 (6,8)	408 (49,0)	425 (51,0)	833 (32,4)	78,9 (7,1)	2571	79,9 (6,9)
2010	586 (38,8)	925 (61,2)	1511 (67,9)	80,6 (6,8)	339 (47,5)	374 (52,5)	713 (32,1)	79,1 (7,4)	2224	80,1 (7,0)
2011	389 (34,9)	727 (65,1)	1116 (68,6)	81,0 (6,6)	241 (47,3)	269 (52,7)	510 (31,4)	78,8 (7,8)	1626	80,3 (7,1)
Total	7811 (46,0)	9152 (54,0)	16963 (69,0)	79,4 (6,9)	4179 (54,9)	3433 (45,1)	7612 (31,0)	77,8 (7,5)	24575	78,9 (7,1)

N: número de pacientes; m: media; DE: desviación estándar

^a (%): porcentaje según grupo de edad; ^b (%) porcentaje según sexo

Figura 7.1. Distribución por sexo de los pacientes con primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2011 en la base BIFAP

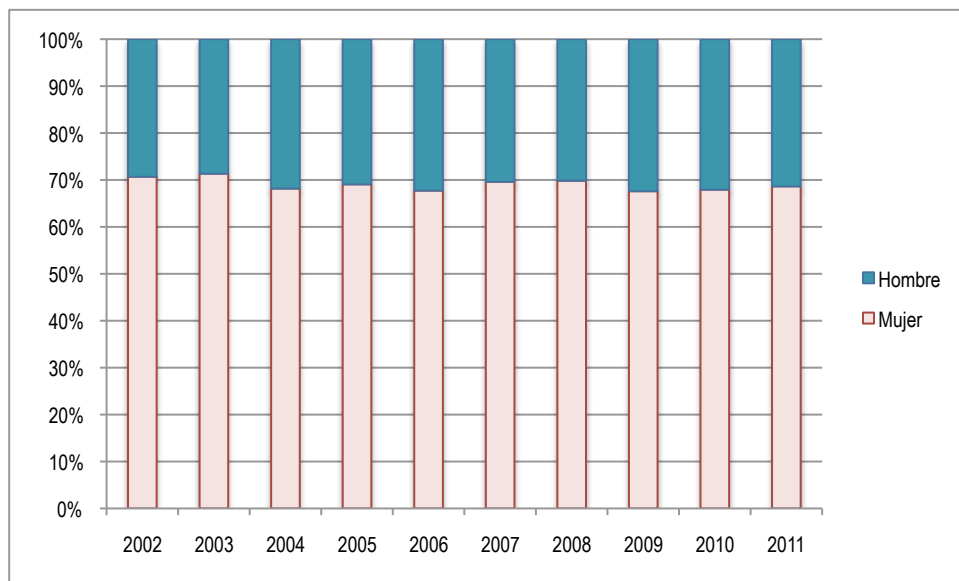
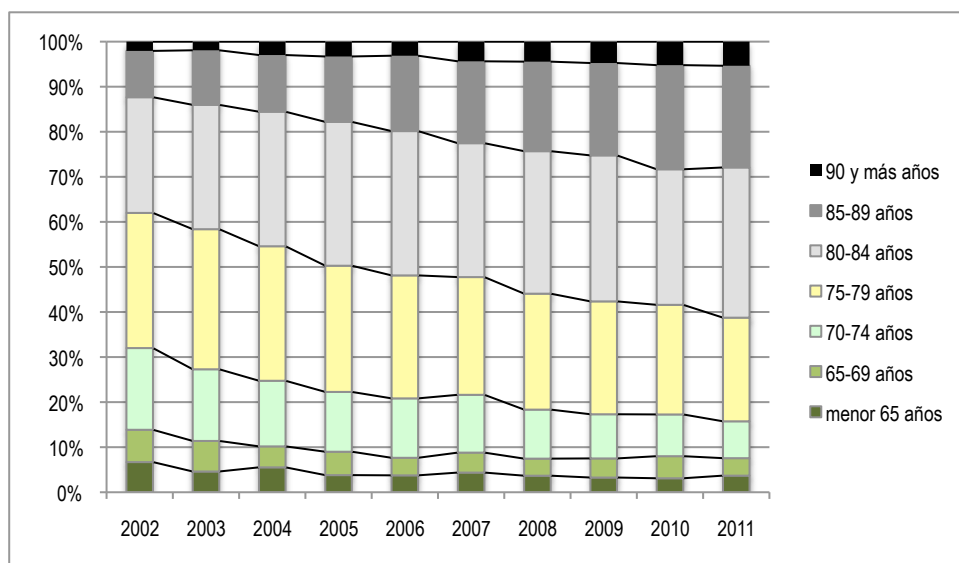


Figura 7.2. Distribución por grupo de edad de los pacientes con primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2011 en la base BIFAP



7.3.2. Códigos diagnósticos asociados a la prescripción

En el conjunto de pacientes se utilizaron un total de 300 códigos CIAP de diagnósticos diferentes asociados a la prescripción de anticolinesterásicos o memantina. En la tabla 7.2 y figura 7.3 se presenta la distribución global y por sexo y edad de esos códigos, agrupados en las 5 categorías definidas previamente. El código “demencia” se utilizó en el 56,5% (IC 95%: 55,8-57,1) de los pacientes, más en mujeres. Las “alteraciones de memoria”, las “enfermedades relacionadas con la demencia” (enfermedad de Parkinson, ictus) y los códigos de “procesos intercurrentes”, se emplearon más en hombres y en <80 años mientras que los “códigos de conveniencia” fueron más frecuentes en mujeres y en ≥80 años (figura 7.4).

Tabla 7.2. Prevalencia de las categorías diagnósticas utilizadas en la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina en el periodo 2002 – 2011 en la base BIFAP, por grupo de edad y sexo

	Mujeres			Hombres			Ambos
	< 80 años	≥ 80 años	Total	< 80 años	≥ 80 años	Total	Total
	N: 7811	N: 9152	N: 16963	N: 4179	N: 3433	N: 7612	N: 24575
Demencia (n: 1385)	57,6 (56,5-58,7)	56,8 (55,7-57,8)	57,2 (56,4-57,9) ^a	53,8 (52,3-55,3)	56,2 (54,6-57,9)	54,9 (53,8-56,0) ^a	56,5 (55,8-57,1)
Alteración de memoria (n: 3045)	13,5 (12,7-14,3) ^b	10,5 (9,9-11,2) ^b	11,9 (11,4-12,4) ^a	14,4 (13,3-15,4)	12,4 (11,3-13,6)	13,5 (12,7-14,3) ^a	12,4 (12,0-12,8)
Enfermedades relacionadas (n: 1137)	5,3 (4,8-5,8) ^b	2,8 (2,4-3,1) ^b	3,9 (3,6-4,2) ^a	7,5 (6,7-8,3) ^b	4,6 (3,9-5,3) ^b	6,2 (5,7-6,7) ^a	4,6 (4,4-4,8)
Procesos intercurrentes (n: 2520)	9,7 (9,1-10,4)	9,9 (9,3-10,5)	9,8 (9,4 -10,3) ^a	12,3 (11,3-13,3) ^b	10,0 (9,0-11,0) ^b	11,3 (10,7-12,0) ^a	10,3 (9,9-10,6)
Códigos de conveniencia (n=3998)	13,8 (13,1-14,6) ^b	20,1 (19,3-20,9) ^b	17,2 (16,7-17,8) ^a	12,0 (11,0-13,0) ^b	16,7 (15,5-18,0) ^b	14,1 (13,4-14,9) ^a	16,3 (15,8-16,7)

^aDiferencias significativas entre hombres y mujeres; ^bDiferencias significativas entre < y ≥ 80 años dentro de cada sexo.

Los datos de prevalencia se presentan en porcentajes, con su intervalo de confianza al 95%

Figura 7.3. Distribución de los códigos diagnósticos asociados al tratamiento con anticolinesterásicos y memantina, en el periodo 2002 – 2011 en la base BIFAP

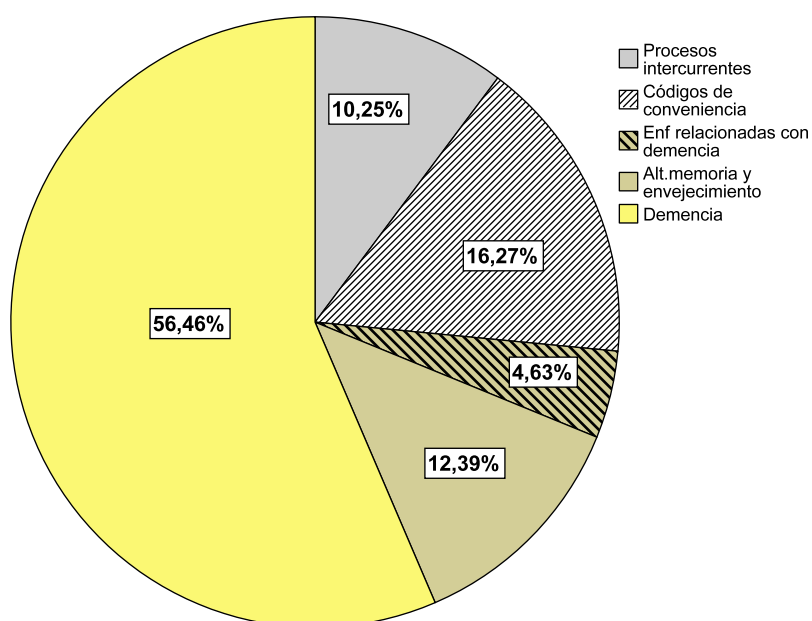
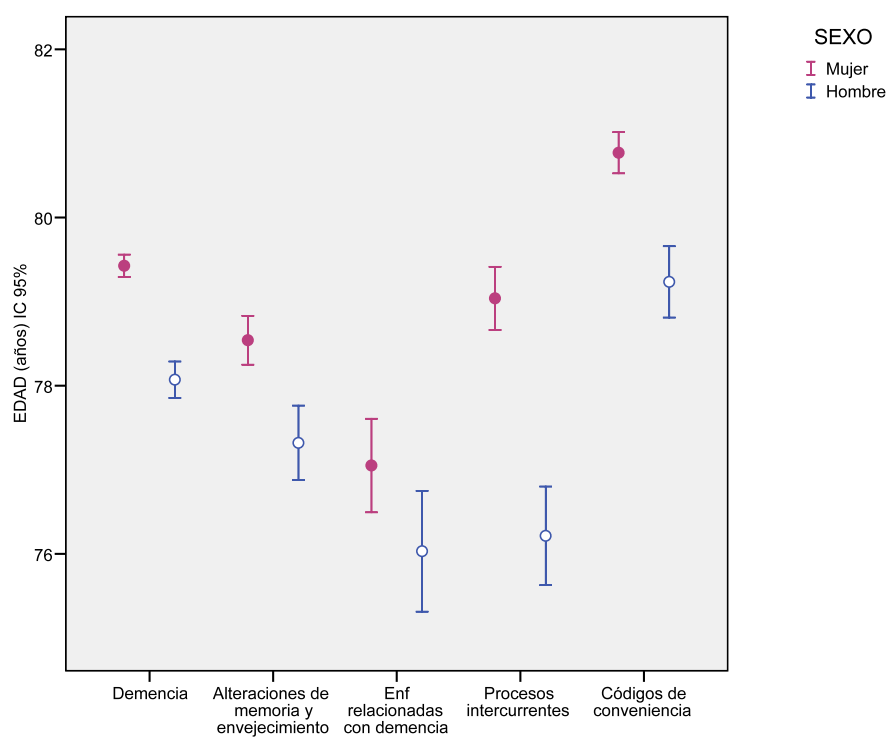


Figura 7.4: Edad media y sexo asociados a cada grupo de códigos diagnósticos utilizados en la primera prescripción de fármacos antidemencia, en el periodo 2002 – 2011 en la base BIFAP



Los “*códigos de conveniencia*” suponen el 16,3% (IC 95%:15,8-16,7) del total de códigos utilizados (tabla 7.2, figura 7.3). Dentro de ellos, el porcentaje mayor viene dado por las actividades preventivas [9,1% (IC95%:8,7-9,4)] seguido de los códigos sociales [5,7% (IC95%:5,4-6,0)] y los códigos de proceso [1,5% (IC95%: 1,3-1,6)]. Los códigos sociales más utilizados se exponen en la tabla 7.3.

Tabla 7.3. Distribución de los problemas sociales asociados a la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2011

	Número	Porcentaje
Z03_Problemas de vivienda	90	6,4%
Z08_Problemas de Seguridad social	7	0,5%
Z10_Problemas con el sistema sanitario	7	0,5%
Z28_Minusvalía	21	1,5%
Z29_otros problemas sociales	1264	90,1%
Resto problemas sociales	14	1%
Total problemas sociales (códigos Z)	1403	

En la figura 7.5 se representa la evolución a lo largo de los diez años estudiados de la frecuencia de las distintas categorías diagnósticas utilizadas. Los pacientes incorporados al inicio del estudio tienen registrado “demencia” como diagnóstico asociado a primera prescripción en mayor proporción que los pacientes incorporados en años posteriores. El resultado inverso se observa con el diagnóstico “alteraciones de la memoria”. Los códigos de conveniencia se utilizan menos al final del estudio y no se aprecian grandes cambios en el tiempo para “procesos intercurrentes” o “enfermedades relacionadas con demencia”.

Los cambios en el uso de las distintas categorías diagnósticas con el paso del tiempo quedan reflejados en la tabla 7.4 que compara los resultados al inicio y final de periodo. Se demuestra una diferencia significativa entre 2002 y 2011 en los diagnósticos de demencia y alteración de memoria, siendo peor el registro de ambos en los pacientes incorporados en 2011.

Figura 7.5. Tendencia 2002-2011 en el uso de las categorías diagnósticas asociadas a la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina

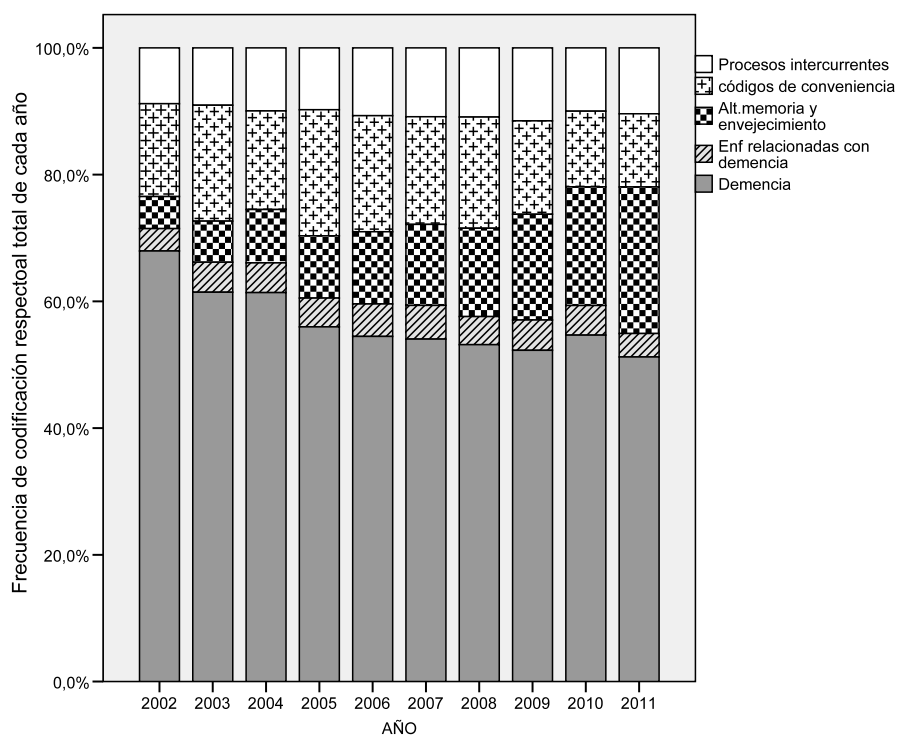


Tabla 7.4. Categorías diagnósticas asociadas a la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina en la base BIFAP, al inicio y final del periodo 2002-2011

	Año 2002 (N= 1897)	Año 2011 (N=1626)	Comparación años 2002 y 2011	
	% (IC 95%)	% (IC 95%)	Diferencia absoluta de proporciones	P ^a
Demencia	67,9 (65,9 -70,1)	51,2 (48,8 -53,7)	+16,7	<0,001
Alteración de memoria	5,1 (4,1 -6,1)	23,1 (21,1 -25,2)	-18,1	<0,001
Enfermedades relacionadas	3,5 (2,7 -4,4)	3,7 (2,7 -4,6)	-0,2	0,873
Procesos intercurrentes	8,8 (7,5 -10,1)	10,4 (8,9 -11,9)	-1,6	0,122
Códigos de conveniencia	14,7 (13,1 -16,3)	11,6 (10,0 -13,1)	+3,1	0,008

^a Calculada mediante diferencia de proporciones para muestras independientes

En la tabla 7.5 se presentan los resultados del análisis multivariante de los factores asociados a la evolución en el tiempo de cada categoría diagnóstica. Se confirman las asociaciones de cada categoría por edad y sexo aparecidas en la tabla 7.2, y las tendencias observadas en la figura 7.5 y tabla 7.4, salvo para “procesos intercurrentes”. El código “demencia” se utilizó más en mujeres [OR 1,09 (IC 95%:1,03-1,15)] y mejoró con cada año de seguimiento [OR 1,07(IC 95%:1,06-1,08)]. Al contrario, las “alteraciones de memoria” fueron más frecuentes en hombres y bajaron con el seguimiento. Se mantienen sin variaciones significativas a lo largo del tiempo las “enfermedades relacionadas con la demencia” [OR 0,92 (IC95%:0,82-1,04)].

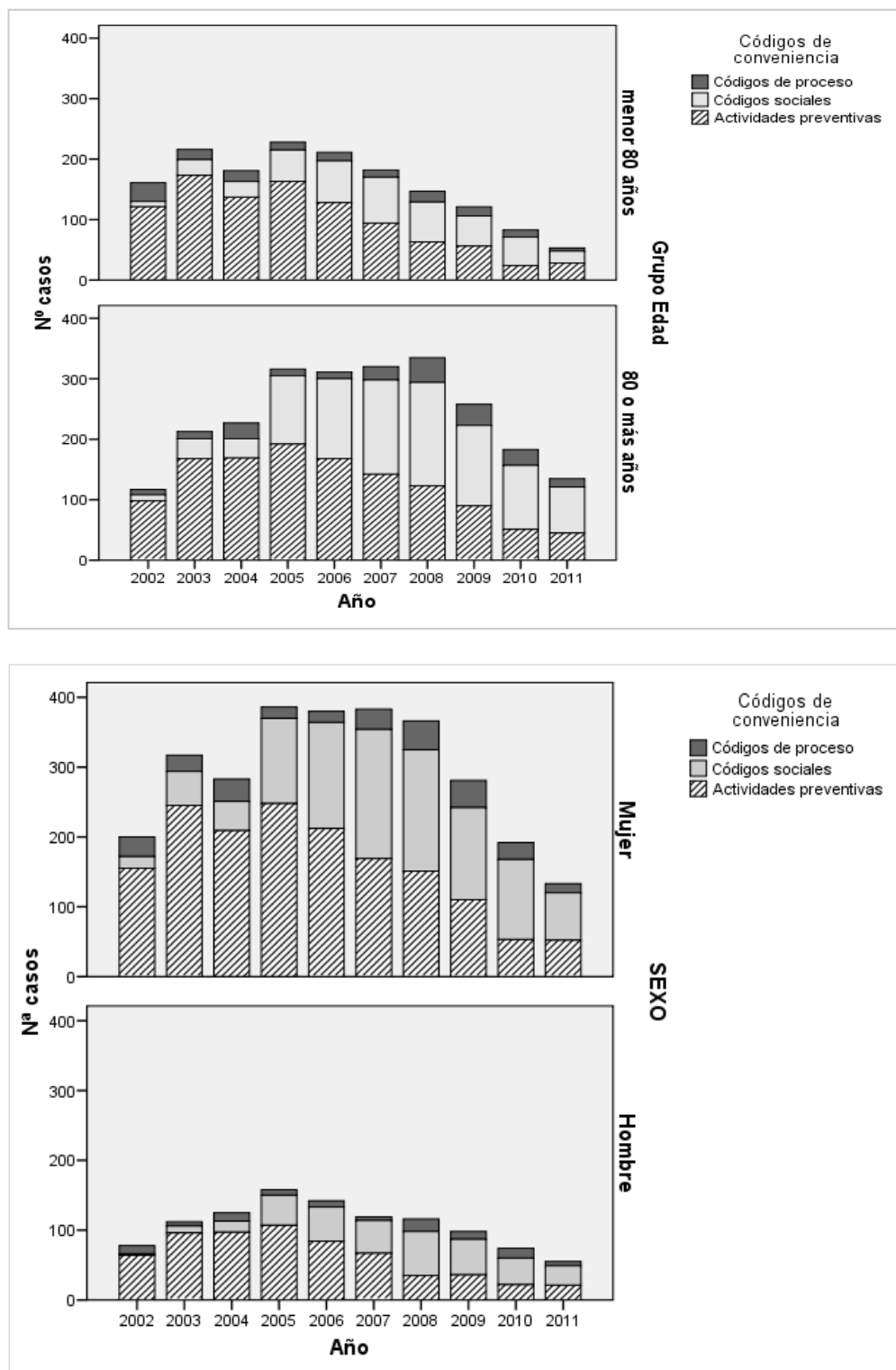
Tabla 7.5. Análisis multivariante de los factores relacionados con la evolución de las categorías diagnósticas asociadas a la primera prescripción de anticolinesterásicos y memantina de 2002 a 2011

	Sexo (Hombre)^a	Edad (<80 años)^b	Años de seguimiento^b
Demencia	1,09 (1,03-1,15)	1,05 (1,00-1,11)	1,07 (1,06-1,08)
Alteración de memoria	0,91 (0,83-0,98)	0,69 (0,64-0,75)	0,84 (0,82-0,85)
Enfermedades relacionadas	0,65 (0,58-0,74)	0,53 (0,47-0,60)	0,98 (0,96-1,01)
Procesos Intercurrentes	0,84 (0,77-0,92)	0,89 (0,82-0,97)	0,98 (0,96-0,99)
Códigos de Conveniencia	1,18 (1,10-1,28)	1,55 (1,44-1,66)	1,05 (1,04-1,06)

^a Categoría de referencia. ^b variable continua
Se presentan los datos con ORs (IC 95%)

La evolución de los “*códigos de conveniencia*” no es homogénea; disminuye su uso global (fig 7.5, tablas 7.4 y 7.5), con menor utilización a partir de 2005 de códigos relacionados con actividades preventivas, pero aumentando simultáneamente el uso de códigos sociales, sobre todo en mayores de 80 años y mujeres (fig 7.6).

Figura 7.6. Evolución de los códigos de conveniencia durante el periodo de estudio (202-2011) según grupo de edad (Imagen superior) y sexo (imagen inferior)



7.4. DISCUSIÓN

En nuestro estudio, solo el 56,4% de los pacientes con prescripciones de anticolinesterásicos o memantina en el periodo 2002-2011, tenían registrado en su historia clínica electrónica de atención primaria un episodio de “demencia (P70)” asociado al tratamiento. Este indicador del registro diagnóstico correcto asociado a la prescripción de fármacos específicos para la demencia está aún lejos de alcanzar el estándar de calidad exigible. Todos los pacientes incluidos en el estudio tienen prescrito tratamiento en el 2º nivel asistencial, por lo tanto, si la indicación de fármacos fuese correcta, al 100% se les debería haber añadido el diagnóstico en el momento de realizar la primera prescripción de seguimiento en atención primaria.

Las consecuencias de la mala calidad de la codificación de diagnóstico de demencia se reflejan a la hora de estimar la prevalencia de la enfermedad utilizando los registros de códigos diagnósticos de la historia clínica electrónica. Así, según estos, la prevalencia de demencia en atención primaria sería de 4,17% en 2011 (Bonis Sanz J, 2013)-capítulo 5, mientras que si se tiene en cuenta el consumo de fármacos para la demencia y la proporción de personas con demencia no tratadas (de Hoyos Alonso MC, 2015) (Bonis Sanz J, 2013)-capítulos 4 y 5, la prevalencia estimada sería de 5,9% (de Hoyos Alonso MC, 2014)-capítulo 6, similar a la encontrada en estudios poblacionales (Lobo A, 2000);(de Pedro-Cuesta J, 2009). Es decir, la estimación de pacientes con demencia con los datos de diagnóstico en historia clínica electrónica, presenta un infraregistro del 29%. De las barreras referidas por los médicos para el diagnóstico de demencia (Koch T, 2010);(Bradford A, 2009); (Coll de Tuero G, 2011), la escasa confianza en el diagnóstico y en las opciones terapéuticas y la falta de tiempo en la consulta podrían explicar tanto el infradiagnóstico de demencia como retrasos en el registro, una vez realizado el diagnóstico.

Nuestros datos muestran que la calidad del registro del diagnóstico asociado al tratamiento no es estática. El registro adecuado de demencia es mayor cuanto más antigua es la fecha de la primera prescripción, lo que sugiere una rectificación del diagnóstico inicial con el seguimiento del paciente, tal como se ha documentado en otros estudios realizados en atención primaria (Argimón Pallàs JM, 2007).

Cuando el diagnóstico asociado a la prescripción es diferente a demencia, la clasificación empleada en este estudio agrupa los códigos en cuatro categorías que siguen una escala de menor a mayor incorrección del registro (mala calidad). Las “alteraciones de memoria” o “enfermedades relacionadas con la demencia” indican una aproximación al diagnóstico por lo que pueden considerarse *codificaciones mejorables*. En otro extremo está el grupo de *codificación incorrecta* que supone una calidad inaceptable, como es el caso de los “procesos intercurrentes” o la asociación de fármacos a actividades preventivas. Entre ambos extremos se encuentran los códigos sociales y de proceso, dentro del grupo que hemos denominado “códigos de conveniencia”.

El mayor uso de estos últimos en pacientes ≥ 80 años, con más posibilidades de ser desplazados y/o estar atendidos en residencias por demencia avanzada, sin disponibilidad a veces de informes clínicos que confirmen el diagnóstico, puede explicar en ellos el empleo de códigos sociales o de proceso. Es más difícil encontrar justificación al uso de actividades preventivas como códigos diagnósticos. La implantación de mejoras estructurales de la historia clínica electrónica que impiden asociar prescripciones en el apartado de actividades preventivas, ha podido contribuir a que estos códigos se utilicen menos al avanzar el periodo de estudio. De igual forma, los códigos de “procesos intercurrentes” podrían reducirse si la historia clínica electrónica da opción a cambios de la prescripción de un episodio a otro, permitiendo rectificar los errores de codificación motivados por atribuir las recetas de la demencia a otras consultas simultáneas en el tiempo.

La categoría “enfermedades relacionadas con la demencia” (ictus, enfermedad de Parkinson) se utilizó más en hombres, en coherencia con los datos epidemiológicos (Pringsheim T, 2014);(Díaz-Guzmán J, 2008). Este registro es mejorable ya que la indicación de anticolinesterásicos y memantina solo lo es para la demencia y, si esta coexiste, debería añadirse a la historia clínica electrónica del paciente.

Los códigos de “alteración de memoria” son más frecuentes en los <80 años y aumentan en los últimos años, con menos tiempo de seguimiento, de forma inversa a lo observado con el código “demencia”. Esto orienta a que se utilizan sobre todo en fases iniciales de la demencia, cuando el médico de atención primaria puede optar por una actitud prudente antes de corregir la sospecha diagnóstica previa de deterioro cognitivo, aunque ello implique retrasar el diagnóstico (Dhedhi SA, 2014); (Hansen EC, 2008). No obstante, la elevada cifra encontrada en los últimos años del estudio (23%), requeriría de nuevos trabajos para descartar que se esté prescribiendo estos tratamientos a personas con Deterioro Cognitivo Ligero (Petersen et al. 2014) sin confirmación diagnóstica de demencia, proceso para el que no están indicados («AEMPS-CIMA», 2014);(Guía SNS, 2009);(Russ TC, 2012).

Entre las limitaciones se quiere señalar que de este estudio puede deducirse un problema de codificación y registro que sin duda afecta al infradiagnóstico, pero sin poderse establecer la prevalencia exacta de infradiagnóstico, dado que el diagnóstico de demencia podría estar reflejado en algún otro lugar de la historia clínica, no asociado al tratamiento.

Aunque los resultados obtenidos de diagnóstico asociado al tratamiento orientan en la necesidad de ser prudentes en la interpretación de los estudios de fármaco-epidemiología realizados sobre historia clínica electrónica de atención primaria, analizar los motivos de infraregistro permite llevar a cabo medidas de corrección, en la forma de trabajo y actitud (Koch T, 2010);(Löppönen M, 2003) de los médicos de atención primaria, en las opciones de los programas informáticos de la historia

clínica electrónica que impidan o faciliten la resolución de errores y en promover una adecuada coordinación con residencias y segundo nivel asistencial que garantice disponer de informes claros sobre diagnóstico. Ello mejoraría el registro de demencia en las consultas de atención primaria, contribuyendo a mejorar la calidad de atención a estos pacientes y sus familias y facilitando la opción a los recursos socio-sanitarios disponibles.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. El consumo de anticolinesterásicos y memantina en la Comunidad Autónoma de Madrid aumentó progresivamente desde 2002, sin alcanzar en 2012 cifras equivalentes a lo esperable por la prevalencia poblacional de demencia.
2. Las medidas de contención de gasto farmacéutico pueden frenar el aumento del coste, aunque este volverá a crecer si persiste la misma tendencia temporal de consumo.
3. El aumento en el uso de fármacos antidemencia, es motivado por un aumento en el nº de enfermos y en la proporción de pacientes diagnosticados que reciben esos tratamientos.
4. Hay diferencias en el perfil de tratamiento farmacológico de la demencia según sexo y edad.
5. El registro del diagnóstico de demencia en las historias clínicas electrónicas de Atención Primaria en España ha aumentado en los últimos años, sin alcanzar todavía las cifras de prevalencia poblacional encontrada en estudios de nuestro entorno.
6. La prevalencia estimada de demencia, calculada a través del consumo de fármacos específicos, es similar a la encontrada en estudios poblacionales. Esta estimación, puede ser una herramienta fiable que actualice periódicamente la prevalencia de demencia sin gran coste, ayudando en la planificación de recursos sociosanitarios.
7. Una forma de evaluar la calidad del registro del diagnóstico en los pacientes con demencia, incluyendo una aproximación al infradiagnóstico, es a través del estudio

en la historia clínica electrónica de los pacientes en tratamiento con fármacos específicos para la demencia, ya que sus condiciones de regulación permiten asociar la prescripción de anticolinesterásicos o memantina con el diagnóstico de demencia, y utilizar la propia prescripción como un indicador para evaluar la calidad de la historia clínica y el infraregistro de demencia.

8. Casi la mitad de los pacientes en tratamiento con anticolinesterásicos o memantina no tienen registrado diagnóstico de demencia en su historia clínica de atención primaria. El registro mejora al aumentar el tiempo de seguimiento.
9. Se requieren mejoras de los programas informáticos de la historia clínica, coordinación asistencial adecuada con otros niveles asistenciales y actitud activa en atención primaria para aumentar la calidad del registro de demencia.

9. RESUMEN

9. RESUMEN

OBJETIVOS: Esta tesis pretende analizar la tendencia temporal de consumo y coste de fármacos específicos para la demencia en la Comunidad Autónoma de Madrid (CAM); estimar la prevalencia de demencia en la población mayor de 65 años a partir del consumo de anticolinesterásicos y memantina y analizar los factores asociados a la calidad del registro en la Historia Clínica de Atención Primaria (AP).

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio descriptivo del uso de anticolinesterásicos y/o memantina con cargo al Sistema Nacional de Salud en dos bases de datos: Farm@drid, con registro de facturación en farmacias de la CAM y BIFAP (Base de Investigación Farmacoepidemiológica en AP), con registros sobre diagnóstico y prescripción en historias clínicas de AP. La evolución del consumo en la CAM se calculó analizando la evolución de las DDD (dosis diarias definidas) desde 2002 a 2012, con incrementos totales y anuales. El coste se estimó por precio de DDD. Para comparaciones, se calcularon las DDD por 100 habitantes-día (DHD). En la base de datos BIFAP, se analizó cada año el porcentaje de pacientes con demencia (código CIAP P70) y la proporción de personas que recibieron prescripciones de anticolinesterásicos y/o memantina sobre población general y en pacientes con demencia, por grupos de edad y sexo. La prevalencia de demencia en la CAM en 2011 para > 65 años, se estimó a partir de las DHD consumidas según Farm@drid, ajustando ese resultado con los datos obtenidos en BIFAP. Para analizar la calidad del registro de demencia en AP, se estudiaron los diagnósticos asociados a la primera prescripción de anticolinesterásicos o memantina en la base de datos BIFAP, entre 2002 y 2011 (24.575 pacientes).

RESULTADOS: En la CAM, de 2002 a 2012 se multiplicó por seis el consumo de fármacos para la demencia. El 76,70% de fármacos consumidos en este periodo fueron anticolinesterásicos y el 23,30% memantina. El donepecilo fue el fármaco más utilizado. La evolución del coste estimado se multiplicó por 5,7 en once años (por 4 considerando utilización de fármacos genéricos).

El porcentaje de población ≥ 65 años tratada en AP con fármacos específicos para la demencia aumentó del 0,86% en 2002 (monoterapia con anticolinesterásicos) al 2,40% en 2011 (anticolinesterásicos 1,68%, memantina 0,35% y tratamiento combinado 0,37%). En los pacientes ≥ 65 años con demencia, el porcentaje de pacientes tratados pasó del 23,13% en 2002 (monoterapia con anticolinesterásicos) al 41,12% en 2011 (27,74% de anticolinesterásicos, 7,09% de memantina y 6,29% de tratamiento combinado). La prevalencia estimada de demencia en >65 años en base al uso de medicamentos en la CAM es del 5,91% (IC95%:5,85-5,95) (52.287 personas), mayor en mujeres (7,16%, IC95% 7,09-7,23) que en hombres (4,00%, IC95% 3,94-4,06). La prevalencia de registro de diagnóstico de demencia en AP aumentó del 2,96% (IC 95% 2,90-3,04%) en 2002 al 4,17% (IC 95% 4,09-4,24%) en 2011. En las historias clínicas de AP, de los pacientes en tratamiento con anticolinesterásicos o memantina solo el 56,5% (IC95%:55,8-57,1) tenían asociado código “demencia” a la 1ª prescripción. Se registró mejor en mujeres [OR 1,09 (IC 95%:1,03-1,15)] y al aumentar el tiempo transcurrido ([OR 1,07 (IC 95%:1,06-1,08)] por cada año de seguimiento). El 16,3% asociaron el tratamiento a “códigos de conveniencia, el 12,4% a “alteraciones de memoria”, el 4,6% a “enfermedades relacionadas con la demencia” y el 10,3% a “procesos intercurrentes”.

CONCLUSIONES: El consumo de anticolinesterásicos y memantina aumentó progresivamente desde 2002 por un aumento de la prevalencia de la enfermedad y de los pacientes diagnosticados que reciben esos tratamientos; en 2012 no alcanza cifras equivalentes a lo esperable por la prevalencia poblacional de demencia. En las historias clínicas de AP, aumentaron los diagnósticos de demencia en la última década, pero aún hay un importante infraregistro de la enfermedad que podría mejorar con medidas de apoyo informático, coordinación asistencial adecuada y cambios en la actitud de los profesionales ante el diagnóstico y registro. La prevalencia estimada de demencia, calculada a través del consumo de fármacos específicos, es similar a la encontrada en estudios poblacionales. Esta estimación puede ser una herramienta fiable que actualice periódicamente la prevalencia de demencia sin gran coste, ayudando en la planificación de recursos sociosanitarios.

10. BIBLIOGRAFÍA

10. BIBLIOGRAFÍA

- Abasolo-Osinaga E, Abecia-Inchaurregui LC, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Burgos-Alonso N, García-del Pozo J. Estudio farmacoepidemiológico del consumo de fármacos antiepilépticos (1992-2004). *Rev Neurol*. 2008;46(8):449-53.
- Abasolo-Osinaga E, Abecia-Inchaurregui LC, Fernández-Díaz E, Barcenilla-Laguna A, Bañares-Onraita T. Prevalencia y coste farmacológico de la enfermedad de Parkinson en España. *Rev Neurol*. 2006;43(11):641-5.
- Abbing-Karahagopian V, Huerta C, Souverein PC, de Abajo F, Leufkens HGM, Slattery J, et al. Antidepressant prescribing in five European countries: application of common definitions to assess the prevalence, clinical observations, and methodological implications. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(7):849-57.
- Afram B, Stephan A, Verbeek H, Bleijlevens MHC, Suhonen R, Sutcliffe C, et al. Reasons for institutionalization of people with dementia: informal caregiver reports from 8 European countries. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(2):108-16.
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) - Buscador principal [Internet]. [citado 8 de mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios - Medicamentos de Uso Humano - Observatorio del Uso de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. [citado 6 de octubre de 2014]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/observatorio/home.htm>
- Alvarez Luna, F. Farmacoepidemiología. Estudios de Utilización de Medicamentos. Parte I: Concepto y metodología. *Seguim Farm*. 2004;2:129-36.
- Alzheimer's Association. 2014 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2014;10(2):e47-92.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5.^a ed. DSM-5. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
- Ankri J, Poupard M. Prevalence and incidence of dementia among the very old. Review of the literature. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003;51(3):349-60.
- Argimón Pallàs JM, Riu Subirana S, Lizán Tudela L, Badia Llach X, Martínez Lage JM. Tratamiento inicial de los pacientes con quejas subjetivas de memoria y/o deterioro cognitivo en atención primaria: estudio ISSEA. *Aten Primaria*. 2007;39(4):171-7.
- Arrieta FJ, Calvo MJ, Pérez A, Saavedra P, Cordobés FJ, Cabral R, et al. Prevalencia y consumo de medicación antidiabética en la Comunidad de Madrid (1996-2002). *Rev Clínica Esp*. 2006;206(3):117-21.

- Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2014;14(1):643.
- Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Olazarán J, de Toledo M, Díaz-Guzmán J, et al. Consistency of clinical diagnosis of dementia in NEDICES: A population-based longitudinal study in Spain. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2009;22(4):246-55.
- BIFAP. Base de datos para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria [Internet]. [consultado 12 de mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.bifap.org/>
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD005593.
- Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): a systematic review and economic model. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2012;16(21):1-470.
- Bonis Sanz J, de Hoyos Alonso MC, Llorente García A, Gil García M, Montero Corominas D, de Abajo Iglesias F. Prevalencia de uso de fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y su evolución temporal: un estudio descriptivo con la base de datos de atención primaria BIFAP. *Alzheimer Real Invest Demenc*. 2013;54:20-7.
- Boustani M, Peterson B, Harris R, Lux LJ, Krasnov C, Sutton SF, et al. Screening for Dementia [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2003 [consultado 15 de agosto de 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42773/>
- Bradford A, Kunik ME, Schulz P, Williams SP, Singh H. Missed and delayed diagnosis of dementia in primary care: prevalence and contributing factors. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(4):306-14.
- Cappell J, Herrmann N, Cornish S, Lanctôt KL. The pharmacoeconomics of cognitive enhancers in moderate to severe Alzheimer's disease. *CNS Drugs*. 2010;24(11):909-27.
- Carrillo-Alcalá ME, Bermejo-Pareja F. Demencia en nonagenarios. Revisión sistemática de estudios poblacionales con datos de España. *Rev Neurol*. 2008;47(7):347-54.
- Chacón García A, Ruigómez A, García Rodríguez LA. Incidencia de neumonía adquirida en la comunidad en la cohorte poblacional de la base de datos en atención primaria (BIFAP). *Aten Primaria* 2010;42(11):543-9.
- Coduras A, Rabasa I, Frank A, Bermejo-Pareja F, López-Pousa S, López-Arrieta J-M, et al. Prospective one-year cost-of-illness study in a cohort of patients with dementia of Alzheimer's disease type in Spain: the ECO study. *J Alzheimers Dis*. 2010;19(2):601-15.

- Coll de Tuero G, Garre-Olmo J, Lòpez-Pousa S, Vilalta J, Limon E, Caja C, et al. Percepción, actitudes y necesidades de los profesionales de atención primaria con relación al paciente con demencia. *Aten Primaria*. 2011;43(11):585-94.
- Coll-de-Tuero G, Lòpez-Pousa S, Vilalta-Franch J. ¿Cuándo suspender el tratamiento farmacológico específico en el Alzheimer? *Aten Primaria* . 2011;43(11):565-7.
- Coloma PM, Schuemie MJ, Trifirò G, Gini R, Herings R, Hippisley-Cox J, et al. Combining electronic healthcare databases in Europe to allow for large-scale drug safety monitoring: the EU-ADR Project. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2011;20(1):1-11.
- Consulta Interactiva del SNS [Internet]. [consultado 29 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/>
- Coria F, Gomez de Caso JA, Minguez L, Rodriguez-Artalejo F, Claveria LE. Prevalence of age-associated memory impairment and dementia in a rural community. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*. 1993;56(9):973-6.
- Corrada MM, Brookmeyer R, Paganini-Hill A, Berlau D, Kawas CH. Dementia incidence continues to increase with age in the oldest old: the 90+ study. *Ann Neurol*. 2010;67(1):114-21.
- Criado-Álvarez JJ, Romo Barrientos C. Variabilidad y tendencias en el uso de fármacos contra la demencia. Estimación de la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en Castilla-La Mancha. *Neurología*. 2010;25(4):234-8.
- de Abajo FJ, Gil MJ, Bryant V, Timoner J, Oliva B, García-Rodríguez LA. Upper gastrointestinal bleeding associated with NSAIDs, other drugs and interactions: a nested case-control study in a new general practice database. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(3):691-701.
- de Abajo FJ, Gil MJ, García Poza P, Bryant V, Oliva B, Timoner J, et al. Risk of nonfatal acute myocardial infarction associated with non-steroidal antiinflammatory drugs, non-narcotic analgesics and other drugs used in osteoarthritis: a nested case-control study: MYOCARDIAL INFARCTION, NSAIDS AND ANALGESIC DRUGS. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2014;23(11):1128-38.
- de Groot MCH, Schuerch M, de Vries F, Hesse U, Oliva B, Gil M, et al. Antiepileptic drug use in seven electronic health record databases in Europe: a methodologic comparison. *Epilepsia*. 2014;55(5):666-73.
- de Hoyos Alonso,MC. Estimación de la prevalencia de demencia a partir del análisis de bases de datos sobre uso de fármacos. La situación en la Comunidad de Madrid (España). *Neurología*. 2014; doi:<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.08.008>.
- de Hoyos-Alonso MC, Tapias-Merino E, Meseguer Barros CM, Sánchez-Martínez M, Otero A. Evolución del consumo de fármacos específicos para la demencia en la comunidad autónoma de Madrid durante el periodo 2002-2012. *Neurología*. 2015;30(7):416-24.
- de Pedro-Cuesta J, Cuadrado JI. Evaluación epidemiológica de consumo de levodopa. *Rev Neurol*. 2000;31(11):1028-30.

- de Pedro-Cuesta J, Virués-Ortega J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence of dementia and major dementia subtypes in Spanish populations: a reanalysis of dementia prevalence surveys, 1990-2008. *BMC Neurol.* 2009;9:55.
- Dhedhi SA, Swinglehurst D, Russell J. «Timely» diagnosis of dementia: what does it mean? A narrative analysis of GPs' accounts. *BMJ Open.* 2014;4(3):e004439.
- Díaz-Guzmán J, Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Gabriel R, Medrano MJ, et al. Prevalence of stroke and transient ischemic attack in three elderly populations of central Spain. *Neuroepidemiology.* 2008;30(4):247-5.
- Disposición 14021 del BOE núm. 200 de 2011 - BOE-A-2011-14021.pdf [Internet]. [consultado 27 de septiembre de 2013]. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2011/08/20/pdfs/BOE-A-2011-14021.pdf>
- Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.
- Eichler T, Thyrian JR, Hertel J, Köhler L, Wucherer D, Dreier A, et al. Rates of Formal Diagnosis in People Screened Positive for Dementia in Primary Care: Results of the Delphi-Trial. *J Alzheimers Dis JAD.* 2014;42:451-8.
- Erviti J, Alonso Á, Oliva B, Gorricho J, López A, Timoner J, et al. Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case-control study. *BMJ Open.* 2013;3(1):e002091.
- European project SAFEGUARD: Safety evaluation of diabetes drugs [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.safeguard-diabetes.org/>
- Farré M, Haro JM, Kostov B, Alvira C, Risco E, Miguel S, et al. Direct and indirect costs and resource use in dementia care: A cross-sectional study in patients living at home. *Int J Nurs Stud.* 2015; doi:10.1016/j.ijnurstu.2015.10.012.
- Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry.* 1998;55(9):809-15.
- García García FJ, Sánchez Ayala MI, Pérez Martín A, Martín Correa E, Marsal Alonso C, Rodríguez Ferrer G, et al. Prevalencia de demencia y de sus subtipos principales en sujetos mayores de 65 años: efecto de la educación y ocupación. Estudio Toledo. *Med Clínica.* 2001;116(11):401-7.
- García-Poza P, de Abajo FJ, Gil MJ, Chacón A, Bryant V, García-Rodríguez LA. Risk of ischemic stroke associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol: a population-based case-control study. *J Thromb Haemost JTH.* 2015;13(5):708-18.
- GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71.

- Gil M, Oliva B, Timoner J, Maciá MA, Bryant V, de Abajo FJ. Risk of meningioma among users of high doses of cyproterone acetate as compared with the general population: evidence from a population-based cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72(6):965-8.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2015;386(9995):743-800.
- Gómez Salado MJ, Rodríguez Cubas, JL. Procedimiento diagnóstico del deterioro cognitivo en Atención Primaria: diagnóstico precoz y temprano. En: *Demencias desde la Atención Primaria Grupo de Trabajo de Demencias de la semFYC*. 1ª ed. Barcelona: semfyc ediciones; 2005. p. 21-64.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07.
- Gutiérrez MA, Castilla J, Noguer I, Díaz P, Arias J, Guerra L. El consumo de fármacos antituberculosos como indicador de la situación epidemiológica de la tuberculosis en España. *Gac Sanit*. 1999;13(4):275-81.
- Hansen EC, Hughes C, Routley G, Robinson AL. General practitioners' experiences and understandings of diagnosing dementia: factors impacting on early diagnosis. *Soc Sci Med* 1982. 2008;67(11):1776-83.
- Herreros Y, López-Torres Hidalgo JD, de-Hoyos Alonso MC, Díez JM, Gorroñogoitia Iturbe A, Martín Lesende I. Actividades preventivas en los mayores. *Aten Primaria*. 2012;44:57-64.
- Herrmann N, Lanctôt KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2013;5(Suppl 1):S5.
- Hoffmann F, van den Bussche H, Glaeske G, Kaduszkiewicz H. Eight-year prescription trends of memantine and cholinesterase inhibitors among persons 65 years and older in Germany. *Int Clin Psychopharmacol*. 2010;25(1):29-36.
- Hogan DB, Bailey P, Black S, Carswell A, Chertkow H, Clarke B, et al. Diagnosis and treatment of dementia: 5. Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia. *Can Med Assoc J*. 2008;179(10):1019-26.
- Hort J, O'Brien JT, Gainotti G, Pirttilä T, Popescu BO, Rektorova I, et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17(10):1236-48.
- Hurd MD, Martorell P, Delavande A, Mullen KJ, Langa KM. Monetary Costs of Dementia in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(14):1326-34.

- Hux MJ, O'Brien BJ, Iskadjian M, Goeree R, Gagnon M, Gauthier S. Relation between severity of Alzheimer's disease and costs of caring. *Can Med Assoc J*. 1998;159(5):457-65.
- Iliffe S, Haines A, Gallivan S, Booroff A, Goldenberg E, Morgan P. Assessment of elderly people in general practice. 1. Social circumstances and mental state. *Br J Gen Pract* 1991;41(342):9-12.
- Instituto Nacional de Estadística. (National Statistics Institute) [Internet]. [consultado 6 de enero de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
- Jönsson L, Wimo A. The cost of dementia in Europe: a review of the evidence, and methodological considerations. *PharmacoEconomics*. 2009;27(5):391-403.
- Koch T, Iliffe S, EVIDEM-ED project. Rapid appraisal of barriers to the diagnosis and management of patients with dementia in primary care: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2010;11:52.
- Langa KM, Larson EB, Karlawish JH, Cutler DM, Kabeto MU, Kim SY, et al. Trends in the prevalence and mortality of cognitive impairment in the United States: is there evidence of a compression of cognitive morbidity? *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc*. 2008;4(2):134-44.
- Las TIC en el Sistema Nacional de Salud Ed. 2010 | ONTSI [Internet]. [consultado 19 de septiembre de 2014]. Disponible en: <http://www.ontsi.red.es/ontsi/es/estudios-informes/las-tic-en-el-sistema-nacional-de-salud-ed-2010>
- Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2013;159(9):601-12.
- Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, Andersen K, Di Carlo A, Breteler MM, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4-9.
- López-Álvarez J, Agüera Ortiz L. Nuevos criterios diagnósticos de la demencia y la enfermedad de Alzheimer: una visión desde la psicogeriatría. *Psicogeriatría* 2015; 5 (1): 3-14.
- Lopez-Bastida J, Serrano-Aguilar P, Perestelo-Perez L, Oliva-Moreno J. Costes económicos y calidad de vida de la enfermedad de Alzheimer en las Islas Canarias, España. *Neurology*. 2006;67(12):2186-91.
- López Mongil R, López Trigo JA, Castrodeza Sanz FJ, Tamames Gómez S, León Colombo T. Prevalencia de demencia en pacientes institucionalizados: estudio RESYDEM. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2009;44(1):5-11.
- López-Pousa S, Garre-Olmo J, Turon-Estrada A, Hernández F, Expósito I, Lozano-Gallego M, et al. Análisis de los costes de la enfermedad de Alzheimer en función del deterioro cognitivo y funcional. *Med Clínica*. 2004;122(20):767-72.
- López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, Pons S, Cucurella MG. Caracterización y prevalencia de los síntomas psicológicos y conductuales en pacientes con demencia. *Rev Neurol*. 2007;45(11):683-8.

- Löppönen M, Räihä I, Isoaho R, Vahlberg T, Kivelä S-L. Diagnosing cognitive impairment and dementia in primary health care -- a more active approach is needed. *Age Ageing*. 2003;32(6):606-12.
- Lyketsos CG, Lopez O, Jones B, Fitzpatrick AL, Breitner J, DeKosky S. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia and mild cognitive impairment: results from the cardiovascular health study. *J Am Med Assoc*. 2002;288(12):1475-83.
- Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, Montero Corominas D, Gil MJ, de Andrés-Trelles F, Catalá-López F. Standard and intensive lipid-lowering therapy with statins for the primary prevention of vascular diseases: a population-based study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014;70(1):99-108.
- Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, de Andrés-Trelles F, Catalá-López F. Prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares con estatinas en pacientes con diabetes. *Med Clínica*. 2015;144(6):285-7.
- Martínez A, C J, Yusta Izquierdo A, Gardel G, E B. Estudio de costes en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Clínica Esp*. 2004;204(2):64-9.
- Martín-Merino E, de Abajo FJ, Gil M. Risk of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome associated with benzodiazepines: a population-based cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(6):759-66.
- Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, Bond J, Jagger C, Robinson L, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the Cognitive Function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013;382(9902):1405-12.
- Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2015;18(5).
- Miller EA, Rosenheck RA, Schneider LS. Assessing the relationship between health utilities, quality of life, and health care costs in Alzheimer's disease: the CATIE-AD study. *Curr Alzheimer Res*. 2010;7(4):348-57.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Datos de Facturación de Recetas Médicas del Sistema Nacional de Salud (CC.AA. e Ingesa) [Internet]. [consultado 6 de octubre de 2013]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/datos/home.htm>
- «Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Informe anual del Sistema Nacional de Salud, 2012 ». Consultado 27 diciembre 2015. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/infSNS2012.pdf>
- Molano A, Zarranz JJ. Prevalence of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, and its relationship with cognitive impairment. *Curr Alzheimer Res*. 2010;7(6):517-26.
- Moore A, Patterson C, Lee L, Vedel I, Bergman H. Fourth Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia Recommendations for family physicians. *Can Fam Physician*. 2014;60(5):433-8.

- Morant Ginestar C, Criado-Alvarez JJ, García-Pina R, Pérez Garrido B. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo en España a partir del consumo de hormonas tiroideas (1996-1999). *Rev Esp Salud Pública*. 2001;75(4):337-44.
- Morris S, Patel N, Baio G, Kelly L, Lewis-Holmes E, Omar RZ, et al. Monetary costs of agitation in older adults with Alzheimer's disease in the UK: prospective cohort study. *BMJ Open*. 2015;5(3):e007382.
- Mucha L, Shaohung S, Cuffel B, McRae T, Mark TL, Del Valle M. Comparison of cholinesterase inhibitor utilization patterns and associated health care costs in Alzheimer's disease. *J Manag Care Pharm*. 2008;14(5):451-61.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2006) Dementia: supporting people with dementia and their carers in health and social care. NICE guideline (CG 42) [Internet] [consultado 27 de mayo de 2014]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg042>
- National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal guidance 217. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of NICE technology appraisal guidance 111). [Internet] [consultado 4 Oct 2013]. Disponible en: www.nice.org.uk/guidance/TA217.
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-94.
- O'Brien JT, Burns A, BAP Dementia Consensus Group. Clinical practice with anti-dementia drugs: a revised (second) consensus statement from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2011;25(8):997-1019.
- Olazarán Rodríguez J, Bermejo Pareja F. Alteración cognitiva leve en la práctica clínica. *Med Clínica*. 2011;137(9):414-8.
- Parsons C, Briesacher BA, Givens JL, Chen Y, Tjia J. Cholinesterase inhibitor and memantine use in newly admitted nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(7):1253-9.
- Pedrero P, Pichiule M, Gandarillas A, Ordobás M. Mortalidad general y por causas en la Comunidad de Madrid, 2011. Servicio de Epidemiología. Comunidad de Madrid. 2014. Disponible en: <http://tinyurl.com/hygze3w>
- Petersen RC, Caracciolo B, Brayne C, Gauthier S, Jelic V, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment: a concept in evolution. *J Intern Med*. 2014;275(3):214-28.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8.
- Portela Romero M, Pombo Romero J, Bugarín González R, Tasende Souto M, Represa Veiga S. Utilización de los inhibidores de la acetilcolinesterasa y la memantina para el tratamiento clínico de la demencia tipo Alzheimer. *Rev Esp Salud Pública*. 2005;79(6):665-72.
- Pouryamout L, Dams J, Wasem J, Dodel R, Neumann A. Economic evaluation of treatment options in patients with Alzheimer's disease: a systematic review of cost-effectiveness analyses. *Drugs*. 2012;72(6):789-802.

- Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75.e2.
- Pringsheim T, Jette N, Frolkis A, Steeves TDL. The prevalence of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*. 2014;29:1583-90.
- PROTECT Home [Internet]. [consultado 11 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.imi-protect.eu/>
- Puig X, Gispert R, Puigdefàbregas A, Pérez G, Mompart A, Domènec J. Mortalidad por demencia en Cataluña: un problema de salud emergente. *Med Clínica*. 2002;118(12):455-9.
- Requena G, Abbing-Karahagopian V, Huerta C, De Bruin ML, Alvarez Y, Miret M, et al. Incidence Rates and Trends of Hip/Femur Fractures in Five European Countries: Comparison Using E-Healthcare Records Databases. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2014 [consultado 11 de noviembre de 2015]; Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00223-014-9850-y>
- RD 1479/2001 de 27 de diciembre sobre traspaso a la Comunidad de Madrid de las funciones y servicios del Instituto nacional de la Salud. Legislación de la Comunidad de Madrid [Internet]. [consultado 6 de enero de 2016]. Disponible en: http://www.madrid.org/wleg/servlet/Servidor?opcion=VerHtml&nmnorma=82&cdestado=P#_ftn1
- Robles Castiñeiras A, Díaz Grávalos GJ, Reinoso Hermida S, López González A, Vázquez Gil C, García Caballero AA. Prevalencia de síntomas neuropsiquiátricos en pacientes institucionalizados con diagnóstico de demencia y factores asociados: estudio transversal multicéntrico. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2012;47(3):96-101.
- Rodríguez D, Formiga F, Fort I, Robles MJ, Barranco E, Cubí D. Tratamiento farmacológico de la demencia: cuándo, cómo y hasta cuándo. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontología. *Rev Esp Geriatria Gerontol*. 2012;47(5):228-33.
- Rodríguez Ruiz P, Hernando Arizaleta L, Navarro Sánchez C. Evaluación del consumo de rifampicina como indicador de la situación epidemiológica de la tuberculosis en la Comunidad Autónoma de Murcia. *Gac Sanit*. 1987;1(3):101-5.
- Rottenkolber M, Voogd E, van Dijk L, Primatesta P, Becker C, de Groot MCH, et al. Seasonal changes in prescribing of long-acting beta-2-agonists-containing drugs. *Respir Med*. 2015;109(7):828-37.
- Ruiz Ramos M. Análisis de las principales variables determinantes de la evolución de la mortalidad por demencias en Andalucía. *Rev Esp Salud Pública*. 2012;86(3):219-28.
- Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD009132.
- Sakshaug, S (ed). Drug Consumption in Norway 2008-2012 (Legemiddelforbruket i Norge 2008-2012), Oslo, legemiddelstatistikk. 2013;12013:1.

- Salvador Rosa A, Moreno Pérez JC, Sonego D, García Rodríguez LA, De Abajo Iglesias FJ. El Proyecto BIFAP: base de datos para la Investigación farmacoepidemiológica en atención primaria. *Aten Primaria*. 2002;30(10):655-61.
- Sartor F, Walckiers D. Estimate of disease prevalence using drug consumption data. *Am J Epidemiol*. 1995;141(8):782-7.
- Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015;22(6):889-98.
- Schwarzkopf L, Menn P, Kunz S, Holle R, Lauterberg J, Marx P, et al. Costs of care for dementia patients in community setting: an analysis for mild and moderate disease stage. *Value Health*. 2011;14(6):827-35.
- Sicras-Mainar A, Vergara J, Leon-Colombo T, Febrer L, Rejas-Gutierrez J. Análisis comparativo de los patrones de persistencia de medicaciones antidemencia en una cohorte retrospectiva de pacientes con demencia de tipo Alzheimer tratados con donepecilo, rivastigmina, galantamina y memantina en España. *Rev Neurol*. 2006;43(8):449-53.
- Sorbi S, Hort J, Erkinjuntti T, Fladby T, Gainotti G, Gurvit H, et al. EFNS-ENS Guidelines on the diagnosis and management of disorders associated with dementia. *Eur J Neurol Off J Eur Fed Neurol Soc*. 2012;19(9):1159-79
- Spain. GBD. Institute for Health Metrics and Evaluation.[Internet]. [citado 5 de diciembre de 2015]. Recuperado a partir de: <http://www.healthdata.org/spain>
- Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.
- Subgrupos ATC y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud en 2010. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35:124-8.
- Tapias Merino E, De Hoyos Alonso MC, Garrido Barral A. Atención a los pacientes con demencia en Atención Primaria de Salud. En: Libro Blanco sobre la demencia y enfermedad de Alzheimer en la Comunidad de Madrid. 1ª ed. Madrid: Siglo SL; 2005. 27-43. p.
- TEDDY - Task-force in Europe for Drug Development for the Young [Internet]. [consultado 11 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://www.teddyyoung.org/>
- Truter I. Prescribing of drugs for Alzheimer's disease: a South African database analysis. *Int Psychogeriatr*. 2010;22(2):264-9.
- Vaccine Adverse Event Surveillance & Communication [Internet]. [consultado 11 de noviembre de 2015]. Disponible en: <http://vaesco.net/vaesco.html>
- van den Dungen P, van Marwijk HWM, van der Horst HE, Moll van Charante EP, Macneil Vroomen J, van de Ven PM, et al. The accuracy of family physicians' dementia diagnoses at different stages of dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2012;27(4):342-54.

- Villanueva G, López de Argumedo, M. Diagnóstico y consumo de fármacos para la enfermedad de Alzheimer en el País Vasco. Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco, 2012. Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: N° ECU 12-03.
- Villar-Fernández I, Bjerrum L, Feja C, Rabanaque MJ. Variability in the prescription of cholinesterase inhibitors and memantine. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28(4):373-9.
- Villar Fernández I, Rabanaque Hernández MJ, Bjerrum Lars. Análisis de la utilización de fármacos específicos para la enfermedad de Alzheimer en Aragón. Tesis doctoral. [Zaragoza]: Zaragoza; 2008.
- Villar Fernández I, Rabaneque Hernández MJ, Armesto Gómez J, García Arilla E, Izuel Rami M. Utilización de fármacos específicos para la enfermedad de Alzheimer. *Neurología*. 2007;22(5):275-84.
- Virués-Ortega J, de Pedro-Cuesta J, Vega S, Seijo-Martínez M, Saz P, Rodríguez F, et al. Prevalence and European comparison of dementia in a ≥75-year-old composite population in Spain. *Acta Neurol Scand*. 2011;123(5):316-24
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. Declaración de la Iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Gac Sanit*. 2008;22(2):144-50.
- Wang J, Yu J-T, Wang H-F, Meng X-F, Wang C, Tan C-C, et al. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):101-9.
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC/DDD Index 2012. [Internet] [consultado 16 Sept 2013]. Disponible en: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06D
- Wimo A, Jönsson L, Gustavsson A, McDaid D, Ersek K, Georges J, et al. The economic impact of dementia in Europe in 2008-cost estimates from the Eurocode project. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(8):825-32.
- Wimo A, Reed CC, Dodel R, Belger M, Jones RW, Happich M, et al. The GERAS Study: a prospective observational study of costs and resource use in community dwellers with Alzheimer's disease in three European countries--study design and baseline findings. *J Alzheimers Dis*. 2013;36(2):385-99.
- Zhu CW, Livote EE, Kahle-Wroblewski K, Scarmeas N, Albert M, Brandt J, et al. Longitudinal Medication Usage in Alzheimer Disease Patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24:354-9.
- Zunzunegui Pastor MV, del Ser T, Rodríguez Laso A, García Yébenes MJ, Domingo J, Otero Puime A. Demencia no detectada y utilización de los servicios sanitarios: implicaciones para la atención primaria. *Aten Primaria*. 2003;31(9):581-6.

